Aus der Nuklearmedizinischen Abteilung
der Freien Universität Berlin im Klinikum Steglitz
Leiter: Prof. Dr. med. Karl O e f f

DER EINFLUSS DER HYPOTHERMIE AUF DIE WIRKUNG NEPHROTOXISCHER SUBSTANZEN BEI DER RATTE

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an der ehem.
Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Peter Klaus Schäfer
aus Würzburg

1970

Aus der Nuklearmedizinischen Abteilung
der Freien Universität Berlin im Klinikum Steglitz
Leiter: Prof. Dr. med. Karl O e f f

DER EINFLUSS DER HYPOTHERMIE AUF DIE WIRKUNG NEPHROTOXISCHER SUBSTANZEN BEI DER RATTE

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an der ehem.
Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Peter Klaus Schäfer
aus Würzburg

ehem. Dekan: Professor Dr. med. Herbert L a x

Referent: Professor Dr. med. Karl O e f f

Korreferent: Professor Dr. med. Hans H e r k e n

Gedruckt mit Genehmigung der

ehem. Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin

Promoviert am: 3. November 197o

meiner Mutter
in Dankbarkeit

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
A) Einleitung	1
B) Methodik	3
1) Allgemeines	3
2) Unterkühlung und Wiedererwärmung	5
3) o-J^{131}-Hippursäure-Exkretionstest	6
4) "Radioisotopenrenogramm"	8
5) Inulinexkretionstest	10
6) Prüfung der Signifikanz	12
7) Histologische Praeparate	12
8) Belastung mit o-J-Hippursäure	12
C) Ergebnisse	13
1) Kontrolltiere	13
2) Vorversuche	13
3) Sublimat-Vergiftung	16
4) Serotonin-Intoxikation	22
D) Diskussion	26
I) Zur Methodik	26
II) Sublimatvergiftung	29
III) Serotoninintoxikation	32
E) Zusammenfassung	37
F) Literaturverzeichnis	39
G) Anhang	53

A) EINLEITUNG

Die günstige Wirkung der Hypothermie auf experimentelle Nierenschädigungen ischämischer Natur wurden im letzten Jahrzehnt von zahlreichen Autoren beschrieben (1-14).

Es konnte gezeigt werden (1), daß nach zweistündiger Abklemmung eines Nierenstiels beim Hund ein höchster durchschnittlicher Kreatininspiegel von 7,7 mg% erreicht wurde, bei gleichzeitiger lokaler Unterkühlung der Niere (20-25°C) stieg das Kreatinin nur auf maximale Werte von 1,36 mg% an, die mittels Ureterenkatheter gemessene Phenolrotausscheidung betrug eine Stunde nach Abschluß einer einstündigen Abklemmung von A. und V.renalis und Abschluß der Hypothermie 16.0 %, unter normothermen Bedingungen wurden nur 0,75 % eliminiert.

Von einigen Autoren wurden einseitig nephrektomierte Hunde verwendet (2-5), deren verbleibende Niere durch Abklemmung der A. und V.renalis wechselnden Perioden lokaler Unterkühlung unterworfen wurde: wurden Arterie und Vene drei Stunden lang in Normothermie unterbunden, so starben alle Tiere in der Folge an Urämie, während bei gleichzeitiger lokaler Unterkühlung auf 15°C alle überlebten und nur einen vorübergehenden, mäßigen Anstieg des Rest N in den ersten Tagen zeigten (2). Wurden die Gefäße sechs Stunden abgeklemmt, dann konnten alle Hunde, deren verbliebene Niere auf 0-5°C abgekühlt worden war, am Leben erhalten werden, bei 10-15°C intrarenal gemessener Temperatur starben 20 %, bei 20-25°C jedoch 70 %, in Normothermie 100 % aller Tiere (3). Beim gleichen Vorgehen war es sogar möglich, Hunde nach achtstündiger renaler Ischämie am Leben zu erhalten, wobei der vorübergehend erhöhte Kreatininspiegel am 4. Tag wieder zur Norm abgefallen war (4). CERILLI et.al (5) führten bei ebenfalls einseitig nephrektomierten Hunden anstelle der Gefäßabklemmung eine hochdosierte Adrenalininjektion in die A.renalis der verbliebenen Niere durch: 77 % der normothermen Tiere gingen an Urämie zugrunde, während von den 13 Tieren, die eine 27-stündige Ganzkörperunterkühlung überlebten, nur eines an akutem Nierenversagen gestorben ist. Allerdings waren von den unterkühlten Tieren schon 50 % in Hypothermie ad exitum gekommen. MOYER et.al (6,7) kamen in ihren umfangreichen Untersuchungen, die ebenfalls am Hund durchgeführt worden waren, zu dem Ergebnis, daß bei absoluter Ischämie der Niere (Abklemmung von A.renalis und Aorta oberhalb

des Abgangs der A.renalis) und gleichzeitig vierstündiger lokaler Hypothermie bei 26,7°C eine noch geringere Schädigung (Kreatinin und PAH-Clearance am 5. Tag post op.) ausgelöst wird als nach zweistündiger Abklemmung dieser Gefäße in Normothermie.

Der protektive Effekt der Hypothermie auf die Ischämie der Niere ist also gesichert. Andererseits ist bekannt, daß die Unterkühlung auf eine Reihe anderer, vorwiegend experimentell erzeugter Schädigungen einen Schutzeffekt ausübt: So konnte bei Röntgenbestrahlungen die Überlebensrate vergrößert (16,17), sowie eine weitgehende Verhinderung teratogener Schädigungen (18) erzielt werden. Wiederholt wurde eine mildere Verlaufsform bei akuten experimentellen Pankreatitiden (19,20) , Peritonitiden (22,23) und Tetanus (24,25),sowie eine verlängerte Lebensdauer nach massiver bakterieller Infektion (HABERLAND zit.nach 21)beobachtet. Auch bei Schockzuständen, wie dem bakteriämischen Schock (26), dem Blutungsschock (27) und dem anaphylaktischen Schock (28), sowie bei anaphylaktoiden Reaktionen (29) wurde eine günstige Wirkung der Hypothermie beschrieben. Schließlich zeigte sich, daß dieser Schutzeffekt auch bei verschiedenen Vergiftungen (30-33) vorhanden ist.

Daß die Kälteeinwirkung unter einer bestimmten Versuchsanordnung auch sehr schädlich sein kann, zeigten Untersuchungen bei der experimentellen Globulinnephritis: der Kältestress hatte eine signifikante Verstärkung der Glomerulonephritis der Ratte zur Folge (42). In der von BEREGI (47) gewählten Versuchsanordnung war eine Hypothermie sogar Voraussetzung zur Erzeugung einer Glomerulonephritis.

Nach MOESCHLIN (34) ist gegenwärtig eine Unterkühlungsbehandlung klinisch dann angezeigt, wenn schwere Hyperthermien mit Auftreten zentraler Regulationsstörungen, ausgesprochene Krampfzustände oder schwerste Schock- und Kollapszustände vorliegen. HADORN (35) ist zurückhaltender in der Indikationsstellung. VEGHELYI (36, zit. nach 37) soll in neuerer Zeit bei zahlreichen lebensbedrohlichen Erkrankungen wie Sepsis, doppelseitiger Pneumonie, Eklampsie, schweren Schädeltraumen und

Verbrennungen etc. gute Erfolge mit der Anwendung der Hypothermie erzielt haben.

Es schien daher lohnend, die Wirkung der Hypothermie auf schwere Intoxikationen im Tierversuch zu untersuchen. Als Modell dienten Noxen, die eine schwere Nierenschädigung hervorrufen. Da die Unterkühlungsdauer der Warmblütler durch die mit ihr zunehmende, prognostisch ungünstige metabolische und respiratorische Acidose (34-40), sowie durch die Gefahr des Kältetodes (41) zeitlich begrenzt ist, wurden Gifte gewählt, die ein schnell einsetzendes Nierenversagen hervorrufen. Schwere funktionelle und morphologische Schädigungen innerhalb der ersten 10 Stunden nach Injektion werden bei der Ratte durch Sublimat (43,44), sowie Serotonin (45,46) verursacht. Die Methode der Ganzkörper-Hypothermie durch Oberflächenkühlung hat sich hinsichtlich der Erhaltung von Funktion und morphologischem Substrat bei der renalen Ischämie der isolierten Organunterkühlung als annähernd gleichwertig erwiesen (48).

B) METHODIK

1) Allgemeines

a) Insgesamt wurden 223 männliche Sprague-Dawley-Ratten mit einem Körpergewicht von 73 bis 191 g verwendet. Nicht angeführt sind die Tiere, die vor der Durchführung des Exkretionstestes bezw. der in-vivo-Messung infolge Äther-Überdosis zugrunde gegangen sind. Eine 2 bis 22-stündige Unterkühlung auf 25 $\pm$ 1°C erfolgte bei 116 Ratten, die übrigen Tiere blieben in Normothermie.

b) Toxische Substanzen erhielten 97 Versuchstiere. Bei einer Dosis von 0,20 bezw. 0,25/mg/100 g KG i.v. und einer Versuchsdauer von ca. 13 - 16 Stunden wurden 26 Ratten mit Sublimat vergiftet, davon blieben 11 unter normothermen Bedingungen, 15 wurden unterkühlt und anschließend auf mindestens 36°C wiedererwärmt.

Im Falle der Serotoninintoxikation betrug die Dosis 15 mg pro 100 g KG Serotonin-Kreatinin-Sulfat ++ (= 6,4 mg freie Base), Applikationsart i.p., Versuchsdauer ca. 13 - 28 Stunden; insgesamt waren 43 Tiere, davon 15 in Normothermie und 28 Unterkühlte in dieser Versuchsreihe.
Bei jeder Vergiftungsart wurde zusätzlich die Nierenfunktion an einigen normothermen Tieren mittels der in-vivo-Messung, die in mehrstündigen Abständen durchgeführt wurde, geprüft; die Dosierung lag für Sublimat zwischen 0,15 und0,40 mg pro 100 g KG (5 Tiere) und betrug für Serotonin (17 Tiere) 3 - 15 mg/100 g KG.

c) Zwischen Applikation der toxischen Substanz und Beginn der Hypothermie lag meist eine "initiale normotherme Periode": Da die intrarenale Hg-Aufnahme nach 2 Stunden praktisch abgeschlossen ist (50), wurde in diesem Falle 2 Stunden abgewartet. Die maximal wirksame Serotoninkonzentration im Blut der Ratten wurde von ERSPAMER (53) bei s.c.-Injektion nach 2 Stunden gefunden. Deshalb wurde anfangs eine 2stündige initiale normotherme Periode gewählt; da jedoch bei i.p.-Injektion bereits nach 90 Minuten (54) bezw. 60 Minuten (55) ein fast blutleerer Cortex renalis zur Beobachtung kam, erfolgte die Serotoningabe bei weiteren Versuchen 60, 50 und 30 Minuten vor, in einigen Fällen erst nach Beginn der Hypothermie; zusätzlich wurde hier zwischen Abschluß der Wiedererwärmung und Funktionsprüfung eine "terminale normotherme Periode" eingelegt.

d) Am Ende jedes Versuches wurde bei den überlebenden Tieren ein 15minütiger Exkretionstest mit o-J^{131}-Hippursäure durchgeführt (174 Ratten), in 63 Fällen gleichzeitig die Inulin-Ausscheidung (Dosis ca. 9 mg) innerhalb dieser Zeit, sowie der o-J^{131}-Hippursäure-und Inulingehalt

---

++ Für die Überlassung ausreichender Mengen der Substanz danke ich der Firma Merck, Darmstadt.

(46 bezw. 16 Tiere) des Plasmas in der 15.Minute bestimmt. Der zeitliche Ablauf der Intensität der Gammastrahlung über Kopf und Nieren wurde bei 144 Tieren graphisch registriert.

e) Bei 59 Ratten und zwar 30 normothermen und 29 hypothermen (25 ± 1°C) Tieren wurde die Nierenfunktion mittels der o-J^{131}-Hippursäure-Ausscheidung unter steigender Belastung mit inaktiver Hippursäure (Dosis: 10 - 250 mg/100 g KG) bestimmt.

f) Bei den vergifteten Ratten sowie bei einem Teil der Kontrolltiere wurden histologische Schnitte der Nieren (HE-Färbung) angefertigt.

2) Unterkühlung und Wiedererwärmung

Es wurde die von SCHLICHT (30) beschriebene Methode übernommen. Die Unterkühlung erfolgte in Äthernarkose. Nach der Verabreichung der toxischen Substanz wurden die Ratten in einem abgedichteten Gefäß, das äthergetränkte Gaze enthielt, narkotisiert, zwischen Eisstückchen eingebettet und unter weiterer Gabe von Äther mittels einer Narkosemaske bis auf 26-27°C abgekühlt. Dieser, vom Körpergewicht und der Narkosetiefe abhängige Temperatursturz dauerte im Durchschnitt 10 - 15 Minuten, niemals jedoch länger als 20 Minuten. Ein weiterer Abfall der Temperatur um 1,5 - 2°C erfolgte spontan innerhalb weniger Minuten.
Die Temperaturmessung erfolgte mittels Rektalsonden, die Thermoelemente enthielten, welche ihrerseits an ein Galvanometer ("Multiflex-Galvanometer der Firma Dr.B.Lange bezw. ein Galvanometer der Firma Hartmann & Braun) angeschlossen waren, das zu Beginn und während des Versuches in regelmäßigen Abständen geeicht wurde. Die Sonde lag 3 cm tief im Rectum. Es wurden kontinuierliche Temperaturmessungen in Abständen von 15 - 30 Minuten vorgenommen. Bei stetiger Verabreichung des Narkosemittels und entsprechender Raumtemperatur (18-22°C) konnten die Tiere, obwohl sie

eine geringe Tendenz zur Erwärmung zeigten, bei 25± 1 °C gehalten werden.

Um eine Erschöpfung der Energiereserven durch Kältezittern zu vermeiden, wurde sorgfältig darauf geachtet, daß die Tiere genügend Aether erhielten. Als sehr gutes Kriterium für Narkosetiefe bezw. Aetherdosierung erwies sich der Tonus der Schwanzmuskulatur.

Bei länger dauernder Hypothermie wurden nach 8 Stunden und weiterhin in 12stündigen Abständen jeweils 1,5 ml isoton. NaCL-Lösung oder 5%iger Mannitollösung pro 100 g KG gegeben. Nach 8 bis 22stündiger Hypothermie wurden die überlebenden Tiere mit Hilfe von Wärmeflaschen (30, 35 und 40°C) und Wärmelampen bei fortlaufender Narkose bis auf mindestens 36°C wiedererwärmt. Die Dauer der Wiedererwärmung betrug 50 - 100 Minuten, im Durchschnitt 1 Stunde.

3) o - J^{131} - Hippursäure - Exkretionstest (HT)

Zur Bestimmung der Nierenfunktion wurde J^{131}-markierte o-J-Hippursäure verwendet.

TUBIS et.al (49) publizierten 1960 als erste ihre Erfahrungen mit dieser radioaktiven Substanz, die in Verbindung mit der von KIMBEL (56), TAPLIN (57) und WINTER (58) 1956 begründeten "Radioisotopenrenographie" Bedeutung erlangt hat.

Von dieser Substanz ist bekannt, daß sie in erheblichem Maße selektiv von der Rattenniere ausgeschieden wird (59) und quantitativ dem gleichen Ausscheidungsmodus wie PAH unterliegt (60,61). In Verbindung mit dem Radiorenogramm wird heute in der Klinik häufig gleichzeitig die Hippursäureausscheidung in einem definierten zeitlichen Abstand post injectionem, dessen Größe je nach Untersucher zwischen 15 und 90 Minuten liegt (59, 62-64), im Urin gemessen. Es ergab sich eine gute Korrelation (r = 0,87) zwischen PAH-Clearance und Hippuranausscheidung nach 15 Minuten (62).

Hier wurde diese Methode dahingehend geändert, daß 15 Minuten post injectionem Nieren, Ureteren und Blase von der Blutzufuhr abgeschnitten und zur Bestimmung der aufgenommenen Aktivitätsmenge entnommen wurden. Es schien dies die beste Methode zu sein, um den Faktor

"Nierentotraum" (= Inhalt von Tubuluslumina, Sammelröhren, Nierenbecken, Ureteren und möglicherweise unvollständige Blasenentleerung) zu eliminieren. Es wurde in der Weise vorgegangen, daß kurz vor Beendigung der Versuchsdauer, bei den hypothermen Tieren sofort nach Beendigung der Wiedererwärmung 5 - 10uCi o-J^{131}-Hippursäure (spez.Aktivität 0,05-0,2 mg/uCi in 1 ml isoton. NaCl-Lösung in eine Schwanzvene verabreicht wurde.

Die Tiere waren zuvor in tiefer Narkose in Rückenlage auf einem Kleintieroperationstisch fixiert worden, wobei sorgfältig dauauf geachtet wurde, ob Spontanurin ausgeschieden wurde. Dies kam nur in vereinzelten Fällen vor; dann wurde der abgehende Urin mit einem Tupfer abgefangen und die aufgefangene Aktivität später zu der in der Blasenflüssigkeit befindlichen hinzuaddiert.

Kurz vor Ablauf der 15. Minute wurde die Urethra abgeklemmt und die Bauchhöhle durch je einen großen Längs- und Querschnitt eröffnet. Beide Nierenstiele wurden kurz vor bezw. mit Beendigung der 15.Minute abgeklemmt, sofort anschließend die Blase vorgezogen, an den Abgangsstellen von Ureteren und Urethra abgeklemmt, die Aorta oberhalb des Abganges der A.renalis aufgesucht, mit einem Scherenschlag eröffnet, das herausfließende Blut aufgefangen und sofort zentrifugiert. Es folgten Freipräparation und Entnahme von Nieren, Ureteren und Blase in toto und kurzes Abspülen des am Präparat verbliebenen Blutes in Wasser. Während des operativen Eingriffes befanden sich die Tiere in tiefer Narkose, sofort nach dessen Beendigung wurden sie durch Aether getötet.

Die Nieren wurden über einem graduierten Glasgefäß, das Wasser enthielt, von den Nierenbecken getrennt und in diesem Gefäß kurz abgespült, um sie von der im Pyelon verbliebenen radioaktiven Substanz zu befreien. Daraufhin wurden Blase und Ureteren im gleichen Gefäß mit einer Schere in kleine Teile zerschnitten und auf 10-100 ml aufgefüllt. Die Nieren wurden gemeinsam in grad.Zentrifugenröhrchen eingebracht und mit 30%iger KOH auf 10 ml aufgefüllt. Sollte ein histologisches Präparat angefertigt werden, dann wurde eine der Nieren für 30 Minuten in isoton. NaCl und anschließend in 4%iges Formalin gegeben, nachdem beide Nieren isoliert gewogen worden waren.

Auswertung der Ausscheidung:
Eine der verabfolgten Dosis entsprechende Menge J^{131}-Hippursäure wurde auf 100 oder 250 ml verdünnt und diente als Standard. Die nicht injizierte Aktivitätsmenge (="Rest" = Inhalt von Injektionsspritze, Kanüle etc.) wurde in 100 ml Wasser eingebracht. Alle Proben (Nieren, "Blase", Standard und Rest) blieben zur besseren Verteilung einen Tag lang stehen und wurden mehrfach durchgeschüttelt.

Von jeder Probe wurde ein Aliquot - je 5 ml des Standards und des Restes, 0,2-5 ml der "Blasen"-Flüssigkeit, 0,2-1 ml des Nierenhomogenates und 0,1-0,5 ml Plasma in geeignete Röhrchen gegeben. Alle Volumina wurden auf 5 ml aufgefüllt. Es wurden Doppelbestimmungen durchgeführt. Die jeweils entstandenen Verdünnungen waren so berechnet, daß die Einzelprobe eine Impulszahl ergab, die zwischen 5000 und 75000/min. lag.

Die Messung erfolgte in einem Szintillationszähler der Firma Tracerlab.

Berechnung der Ausscheidung:
Aus den erhaltenen Impulszahlen/min. wurden unter Berücksichtigung der Verdünnung die Gesamtimpulszahlen berechnet. Die effektive Dosis ergab sich aus der Standarddosis, von der der nicht injizierte Anteil ("Rest") subtrahiert wurde. Der Aktivitätsgehalt von Niere und Blase wurde in % der effektiven Dosis berechnet.

Das"Plasmaverteilungsvolumen" wurde nach der Formel

$$V_p = \frac{\text{(Verabfolgte Aktivität) - Aktivität in Blase und Nieren}}{\text{Aktivität pro ml Plasma}}$$

berechnet und auf 100 g Körpergewicht bezogen.

4) "Radioisotopenrenogramm" (RRG)

Der zeitliche Ablauf der Intensität der Gammastrahlung wurde an dem narkotisierten Tier graphisch aufgezeichnet. Über dem Kopf und über beide Nieren, bezw. nur über einer Niere der Ratte waren Kollimatoren angebracht.

Die auf den Kopf gerichtete Szintillationsmeßanordnung (Kristall: 3,5 cm Durchmesser; Bleiabschirmung: 7,0 cm Höhe; 5,0 cm unterer, 8,5 cm oberer Durchmesser; Blende 3 cm) war so eingestellt, daß die Schilddrüse nicht in den Meßkegel kam, damit nicht durch etwa abgespaltene Jodidjonen eine Beeinträchtigung der aufgezeichneten Kurve entstand. Unter diesen Bedingungen entspricht die Strahlungsaktivität in ihrem zeitlichen Ablauf der des Blutes der Ratte (75).

Die über den Nieren zu messende Strahlungsaktivität wurde durch eine gleichartige Szintillationsmeßanordnung, die lotrecht über dem Organ stand, gemessen.

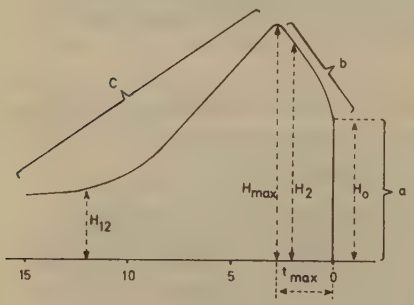
Als Kollimator wurde anfangs ein sog. "Schlitzkollimator" benutzt (Maße: 5,5 cm Höhe, 7 cm oberer, 5 cm unterer Durchmesser, zentraler quaderförmiger Hohlraum von 4 cm und 1,5 cm Seitenlänge), der beide Nieren erfaßte. Da jedoch eine exakte Trennung der ersten von der zweiten Phase (s.u.) auf diese Art nicht durchzuführen war, beschränkten wir uns später darauf, nur die linke Niere zu erfassen (Kollimeter-Maße: 7,5 cm Höhe, 4 cm unterer, 6 cm oberer Durchmesser, Blende 1,5 cm im Durchmesser).

Diese Szintillationsmeßanordnung arbeitet nach dem gleichen Prinzip wie der oben beschriebene Bohrlochszintillator; zusätzlich wurden hier durch je einen Einfachschreiber (Vorschubgeschwindigkeit von 2 mm/min) Blutkurve und RRG aufgezeichnet. Meßgeräte und Schreiber wurden vor jeder Versuchsreihe geeicht.

Verwendet wurden Szintillationsköpfe und Meßgeräte der Firma Friesecke & Höpfner, sowie Linienschreiber der Firma Friesecke & Höpfner und Metrawatt.

Die Injektion erfolgte unter der Szintillationsmeßanordnung, nach 13,5 - 14 Minuten wurde das Tier zur Durchführung des Exkretionstestes entfernt. Alle Ratten, bei denen ein RRG angefertigt wurde, erhielten vor Versuchsbeginn zur Erzielung einer guten Diurese 24 Stunden lang gesüßte Milch ad libitum zu trinken.

Auswertung:
Die zeitliche Entfernung des höchsten Anstiegs im RRG vom Zeitpunkt der Injektion ($t_{max.}$, Lit,59, 65-67), der Quotient aus der Kurvenhöhe über der Basallinie 2 min post inj. (H_2) und dem initialen Anstieg (H_o), der dem sog. Sekretionswert entspricht (59, 65-68), sowie der Quotient (im Folgenden als "QH" bezeichnet) aus der Kurvenhöhe in der 12.Minute (H_{12}) zum höchsten Anstieg (H_{max}) wurden gebildet (69,70).



Die Blutkurven wurden auf halblogarithmisches Papier übertragen und die Halbwertszeiten berechnet.

Die einzelnen Abschnitte im RRG werden als erste (a), zweite (b) und dritte (c) Phase bezeichnet. Sie wurden früher in Anlehnung an TAPLIN (76) Initial-, Sekretions- und Entleerungsphase genannt. In der ersten Phase ergibt sich ein steiler Anstieg, der an sämtlichen Meßpunkten des Körpers vorhanden, d.h. für die Nieren nicht charakteristisch ist. Der weniger steile zweite Anstieg kommt durch Anreicherung des Kontrastmittels zustande und ist für die Nieren spezifisch. Im 3.abfallenden Kurvenabschnitt werden Ausscheidungsvorgänge in das ableitende Harnwegsystem vorherrschend (71,77).

5) Inulinexkretionstest.

In gleicher Weise wie bei der o-J^{131}-Hippursäure wurde die Ausscheidung des Polysaccharids Inulin, das bis heute als Mittel der Wahl bei der Bestimmung der glomerulären Clearance gilt (71), nach 15 Minuten bestimmt. o-J^{131}-Hippursäure und Inulin wurden gleichzeitig injiziert; verwendet wurde das im Handel befindliche Inulin purissimum pyrogenfrei, die Bestimmung der ausgeschiedenen Substanzmenge wurde nach dem von ROE et al.(72) angegebenen Verfahren vorgenommen.

Die 10%ige Inulinlösung wurde klar gelöst und mit isotonischer NaCl-Lösung zu einer 1g%igen Lösung verdünnt. Bei gleichzeitiger Ausführung des Inulintestes und des o-J^{131}-Hippursäuretestes wurden alle Proben sowie der Standard mit Aqua bidest. verdünnt; die Nieren wurden in einem 5 ml fassenden Glashomogenisator (Firma Braun, Melsungen) 10 Minuten lang homogenisiert, nachdem sie mit Aqua bidest. auf 2 - 5 ml aufgefüllt worden waren. Nachdem die zur Durchführung des Inulintestes nötigen Volumina entnommen worden waren (Blase: 2 ml, Niere: 1-2 ml, sowie die entsprechenden Leerwerte), wurden alle Proben zunächst vergoren und enteiweißt.

Vergärung: Zu jeder Probe wurde 1/10 ihres Volumens an 3%iger Hefesuspension zugegeben. Anschließend 1 Stunde lang Vergärung im Wasserbad (Gerät der Firma Köttermann) bei 37°C, dann wurde zentrifugiert (5 Minuten).

Enteiweißung: Von jeder Probe wurde 0,5 ml entnommen. Zugabe von 7,5 ml Aqua bidest., 1 ml 10%iger $ZnSO_4 \times 7\ H_2O$ und 1 ml 0,5n NaOH. Nach 15 Minuten wurde zentrifugiert (10 Minuten).

Inulinbestimmung: 1,2,4,6,8 und 10 ml des Standards (1 ml Einzeldosis auf 250 ml aufgefüllt = 4 mg%ige Lösung) wurden auf 10 ml aufpipettiert.

Zu je 1 ml dieser Verdünnungsreihe und je 1 ml der Proben wurden 0,5 ml Thioharnstoffreagens und 3,5 ml 30%ige HCL zugegeben, 10 Minuten im dunklen Wasserbad bei 80°C erhitzt, 5 Minuten im dunklen Wasserbad abgekühlt und am Photometer (Eppendorf) gemessen (Filter 492, blaue Photozelle).

Thioharnstoffreagens: 0,25 g Thioharnstoff + 0,1 g Resorcin in 100 ml Eiessig gelöst.

Berechnung: An Hand der Eichkurve wurde die Exstinktion der Einzelprobe in mg% umgerechnet. Dieser in mg% der Blase ($IG_{B,N}$) wurde mit dem Verdünnungsfaktor 22, der durch Vergärung und Enteiweißung entstanden ist, multipliziert, auf das ursprüngliche Gesamtvolumen (GV) bezogen, in mg umgerechnet und in % der effektiven Inulindosis (eD_I) berechnet. Demnach ergibt sich als prozentualer Gehalt der Blase bezw. Niere an Inulin ($\%GI_{B,N}$):

$$\%GI_{B,N} = \frac{(IG_{B,N}) \times 22 \times GV}{100} \times \frac{100}{eD_I}$$

$$= \frac{(IG_{B,N}) \times 22 \times GV}{eD_I}$$

Die effektive Dosis ergab sich wiederum aus der Standarddosis unter Berücksichtigung des nicht injizierten Anteils (Rest).

Analog dem Plasmaverteilungsvolumen von o-J^{131}-Hippursäure wurde das Inulin unter Zugrundelegung der mg-Werte für effektive Dosis, des Inulingehaltes von Nieren, Blase und 1 ml Plasma bestimmt.

6) Prüfung der Signifikanz

Die Prüfung der Signifikanz der Differenz zweier Mittelwerte erfolgte nach einer aus (73) entnommenen Methode.

7) Histologische Präparate

Die histologischen Praeparate wurden nach Fixierung mit 4%igem Formalin in Paraffin eingebettet und anschließend mit Hämatoxylin-Eosin gefärbt.

8) Belastung mit o-J-Hippursäure

In Voruntersuchungen wurden Funktionsprüfungen mittels des o-J^{131}-Hippursäuretestes in Normothermie und Hypothermie unter steigender Belastung mit inaktiver Hippursäure durchgeführt. 10 - 250 mg/100 g KG wurden der üblichen Hippurandosis zugegeben, die ihrerseits eine spezifische Aktivität von 0,05 - 0,2 mg/ µCi hatte. Der Gehalt von Nieren und ableitendem Harnwegsystem -Hippursäure (in mg) läßt sich aus dem o-J^{131}-Hippursäuregehalt der Organe berechnen, da eine gleichmäßige Durchmischung der aktiven und inaktiven Komponente vor der Injektion erfolgte.

C) E R G E B N I S S E

1) Kontrolltiere

Zunächst wurde geprüft, ob die o-J^{131}-Hippursäureausscheidung und die Inulinausscheidung durch eine durchschnittlich 8 1/2 stündige Hypothermie mit nachfolgender Wiedererwärmung beeinflußt werden. Eine sofort nach Wiedererwärmung durchgeführte Funktionsprüfung ergibt keine Einschränkung der Nierenfunktion gegenüber den normothermen Kontrolltieren (Abb.1). Die Ausscheidung von o-J^{131}-Hippursäure und Inulin war nach der Unterkühlung sogar höher, jedoch sind die Unterschiede nicht signifikant.

2) Vorversuche.

In weiteren Vorversuchen wurde die Nierenfunktion i n Hypothermie mittels o-J^{131}-Hippursäure untersucht; dabei ergab sich eine deutliche Einschränkung im Vergleich zu den oben erwähnten Kontrollgruppen, wenn nur aktive Substanz verabreicht wird: Nach 4^{30} (2^{00}-8^{45}) stündiger Unterkühlung beträgt die o-J^{131}-Hippursäureausscheidung 38,90 ± 8,32 (n=12) % der Dosis, das sind 60,4% des in Normothermie ermittelten Wertes (P 0,001). Siehe Abb.2.

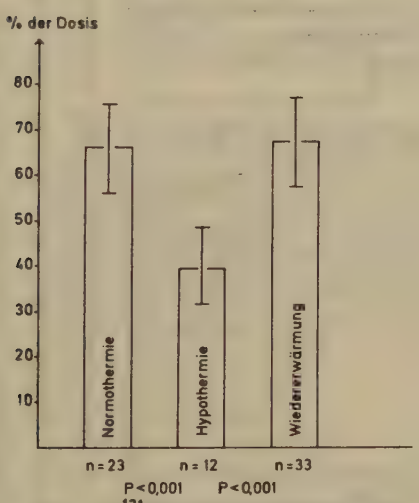


Abb.2: o-J^{131}-Hippursäureausscheidung (=Gehalt von Blase, Ureteren und Niere an aktiver Substanz) 15min. nach i.v. Injektion in % der Dosis. Versuche in Normothermie, Hypothermie und nach Wiedererwärmung.

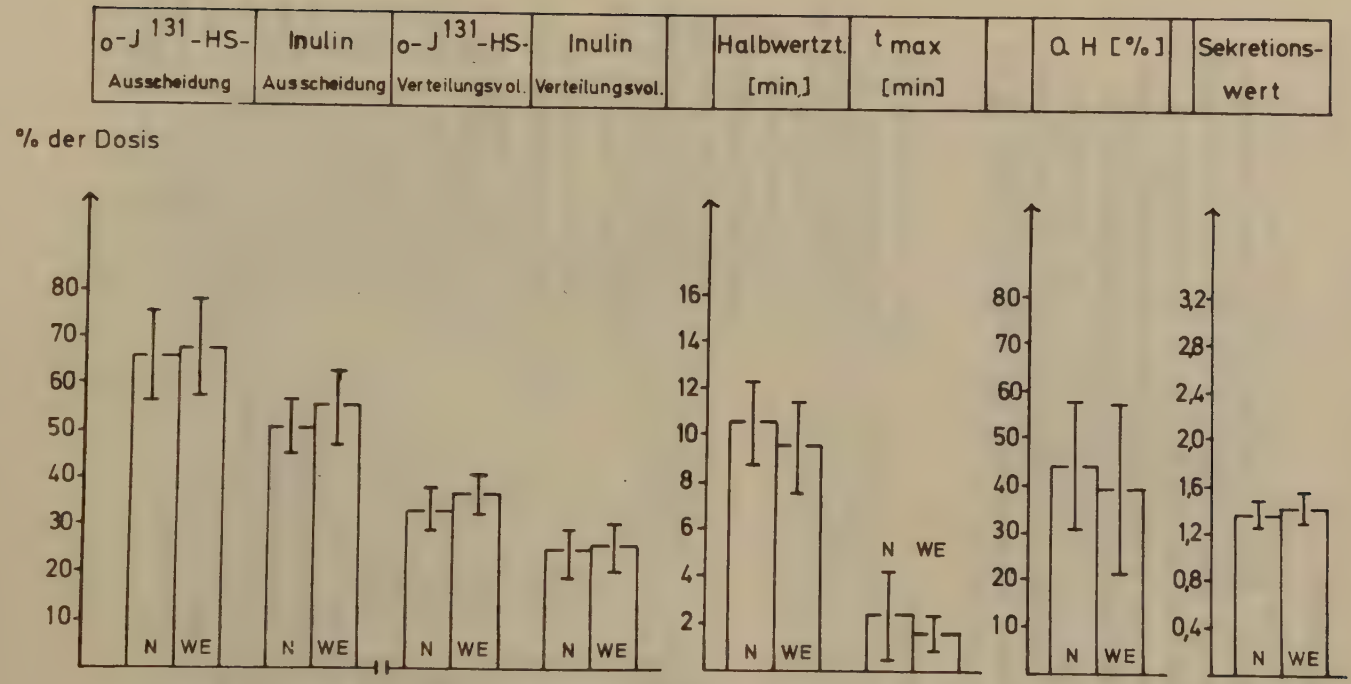


Abb.1: Kontrolltiere in Normothermie (N) und nach Wiedererwärmung (WE) Ausscheidung von o-J^{131}-Hippursäure und Inulin (nach 15 min. in % der Dosis), Verteilungsvolumina (nach 15 min./100 g KG) und Parameter der in-vivo-Messung.

Bei gleichzeitiger zunehmender Gabe von inaktiver Hippursäure steigt die "ausgeschiedene Substanzmenge" (In Blase, Ureteren, Pyela und Nieren enthaltene Menge o-J-H.S.) unter normothermen und hypothermen Bedingungen in der Weise an, daß sich bei Überschreiten eines Grenzwertes eine lineare Funktion ergibt, während unterhalb dieses Punktes wahrscheinlich eine logarithmische Gesetzmäßigkeit besteht (Abb.3)

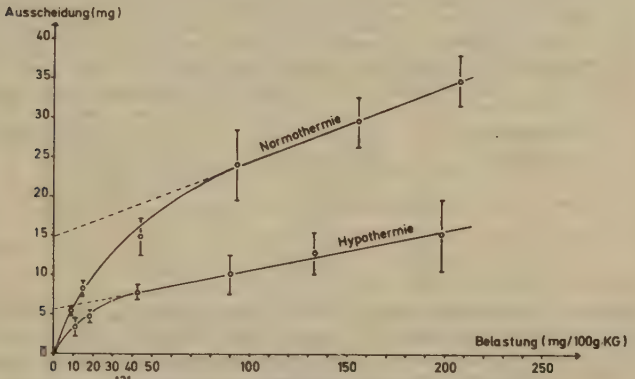


Abb.3: o-J^{131}-Hippursäureexkretionstest in Normothermie und Hypothermie bei steigender Belastung mit inaktiver Hippursäure.

Da die tubuläre Ausscheidung von Substanzen, die wie die o-J^{131}-Hippursäure, gleichzeitig filtriert und sezerniert werden, einer Sättigungskinetik unterliegt (82), ist zu erwarten, daß im linearen Kurvenanteil der tubulär sezernierte Anteil konstant und die Zunahme der Ausscheidung durch die Filtrationskomponente bedingt ist. Unterstellt man die Linearität zwischen Plasmakonzentration und filtrierter Substanzmenge im gesamten Kurvenbereich, so läßt sich jede der

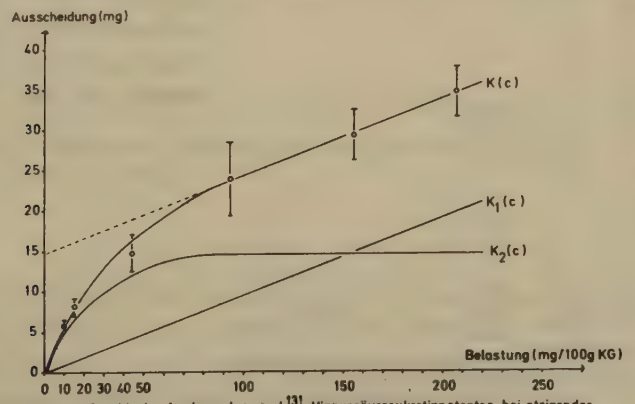


Abb.4: Graphische Analyse des o-J^{131}-Hippursäureexkretionstestes bei steigender Belastung mit inaktiver Hippursäure (Normothermie).

beiden Kurven K(c) in die Einzelkomponenten $K_1(c)$ und $K_2(c)$ aufgliedern. (Abb.4).

Nach diesen Überlegungen erhält man die maximale tubuläre Transportkapazität für o.J-Hippursäure aus der Darstellung von $K_2(c)$ im Sättigungsbereich. Als zweiter vergleichbarer Parameter zwischen normothermer und hypothermer Gruppe bietet sich die Höhe von $K_1(c)$ bei der Konzentration (c) an. Entsprechen der oben gemachten Praemisse ist dieser Wert nur von der Filtration abhängig ("Filtrationswert"). In der Tabelle 2 sind T_m- für o-J-Hippursäure und "Filtrationswert"(jeweils gewonnen aus der graphischen Darstellung) in Normothermie (N) und Hypothermie (H), sowie die jeweilige Prozentzahl angegeben.

Temperaturbereich	T_m o-J-HS (mg/15 min)	"Filtrationswert" bei (c)
N	14,7	0,38
H	5,6	0,20
$\frac{H}{N}$ x 100	38,1 %	52,6 %

Tab.2: Parameter der o-J^{131}-Hippursäure-Exkretion unter normothermen (N) und hypothermen (H) Versuchsbedingungen bei Belastung mit 10-250 mg inaktiver Hippursäure/100 g KG.

3) Sublimat - Vergiftung.

a)
Mit zunehmender $HgCl_2$-Dosis ist bereits nach 7stündiger Vergiftung unter normothermen Bedingungen eine deutliche Abnahme de o-J^{131}-Hippursäuregehaltes von Blase und Niere festzustellen (Abb.5).

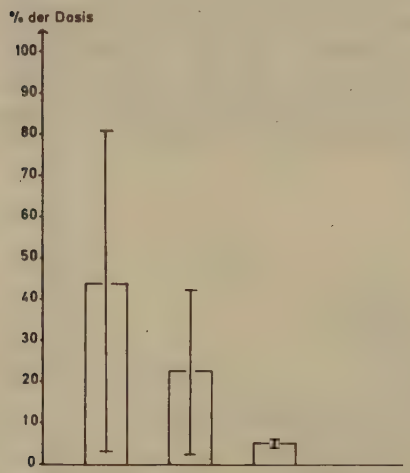


Abb. 5: o-J^{131}-Hippursäureausscheidung innerhalb 15 min 7 Stunden nach Injektion einer $HgCl_2$-Lösung.

b) Halbwertszeit der Blutkurve und Höhenquotient (QH) des Renogramms zeigen in Normothermie (Dosis: 0,25mg/100g) mit zunehmender Dauer der Vergiftung einen Anstieg (Abb.6 und Abb.7); bereits nach 2 Stunden besteht eine signifikante Abweichung von den entsprechenden Werten der Kontrolltiere.

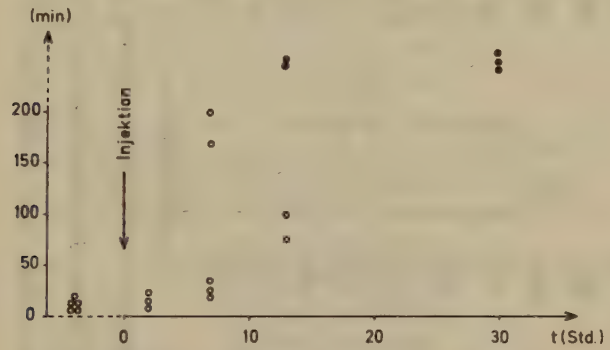


Abb.6: Änderung der Halbwertzeit im zeitlichen Ablauf der Sublimatvergiftung (Dosis: 0,25 mg/100g KG)
• bedeutet: Kein eindeutiger Abfall der Blutkurve.

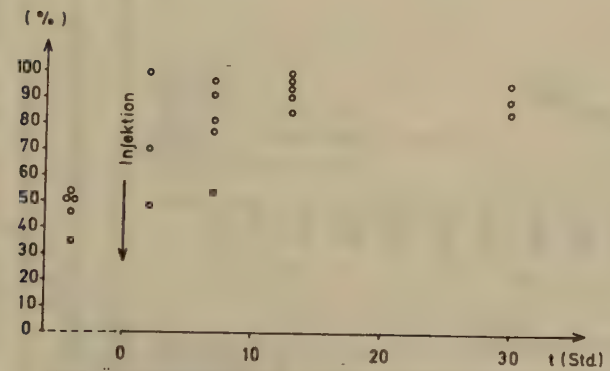


Abb.7: Änderung des QH im zeitlichen Ablauf der Sublimatvergiftung (Dosis: 0,25 mg/100g KG).

c) Mittelwerte und Streuungsbreite aller nach Vergiftung unterkühlten und nicht unterkühlten Tiere bei einer Versuchsdauer von 13 - 15 Stunden enthält Abb.8. Bei den normothermen Tieren sind alle Parameter wesentlich weiter in den pathologischen Bereich verschoben: die Unterschiede

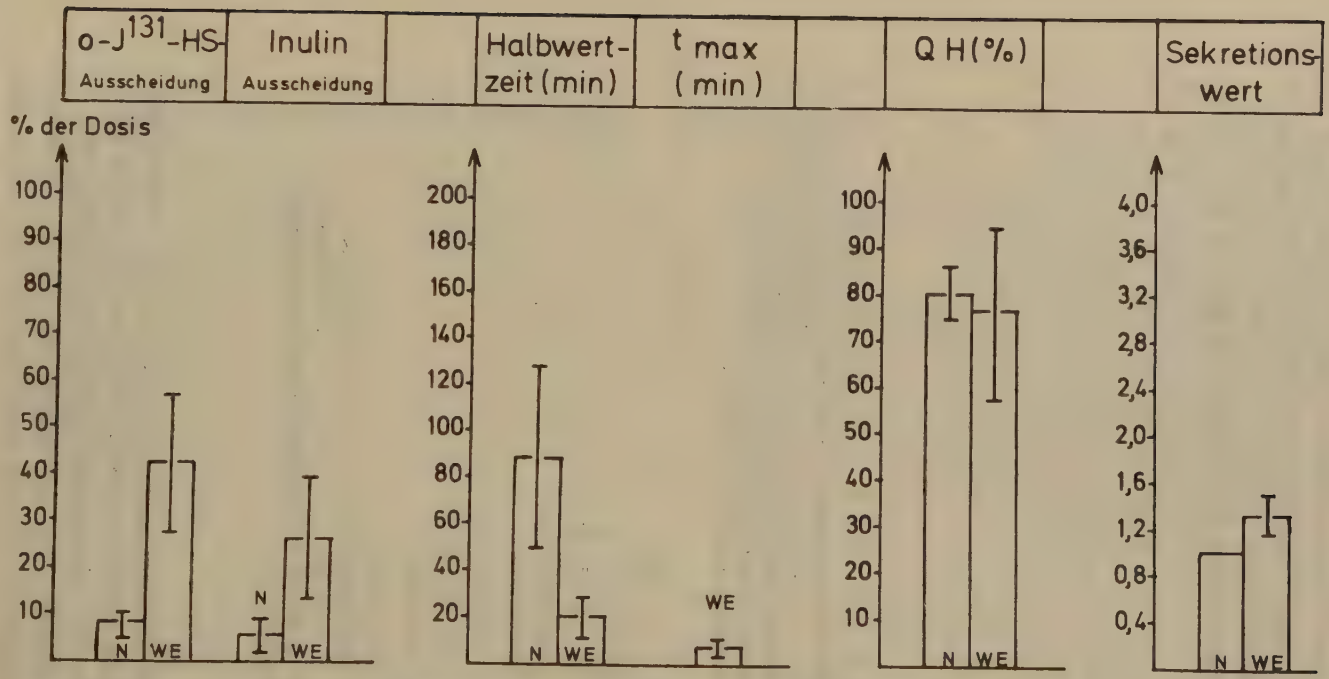


Abb. 8: Sublimatvergiftung in Normothermie (N) (Versuchsdauer 13 Std., Dosis 0,20 mg $HgCl_2$/100g KG) und nach Wiedererwärmung (WE) (Versuchsdauer 15 Std., Dauer der Hypothermie 12 Std., Dosis 0,25 mg HgCl /100g KG). Ausscheidung von o-J^{131}-Hippursäure und Inulin (nach 15 min in % der Dosis) und Parameter der in-vivo-Messung.

sind für jeden Einzelwert hochsignifikant. Die Renogramme der normothermen Gruppe zeigen einen horizontalen Kurvenverlauf (Abb.9b), nach Hypothermie gelangen Kurven mit mäßig eingeschränkter Funktion zur Darstellung. Es ist ein eindeutig protektiver Effekt vorhanden.

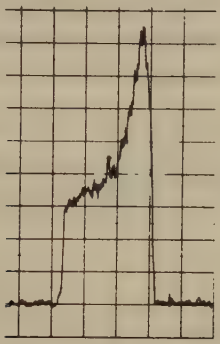


Abb. 9a
normales RRG

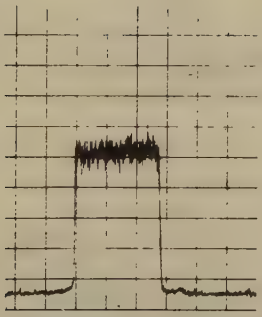


Abb. 9b
RRG 13 Std. nach Injektion von 0,20mg $HgCl_2$/100gKG

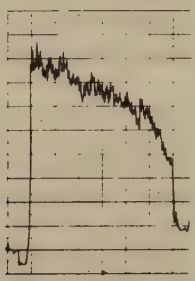


Abb. 9c
RRG 4Std. nach Serotonininjektion

d) Gegenüber den wiedererwärmten Kontrolltieren weisen jedoch auch die vergifteten, unterkühlten Ratten in fast allen Parametern eine Funktionseinschränkung auf. Diese geht, wenigstens teilweise, zu Lasten der zweistündigen initialen normothermen Periode. Dies zeigt ein Vergleich

zwischen zwei anderen Gruppen von Versuchstieren, wobei die einen sofort nach $HgCl_2$-Injektion unterkühlt und die anderen bereits nach zweistündiger Normothermie getötet wurden (Abb.10): Alle Mittelwerte liegen nach zweistündiger Normothermie weiter im pathologischen Bereich. Gegenüber den nicht vergifteten Kontrolltieren besteht nach zweistündiger Vergiftung in allen angegebenen Einzelwerten ein signifikanter Unterschied, nach sofortiger Unterkühlung ist nur die Inulinausscheidung signifikant reduziert.

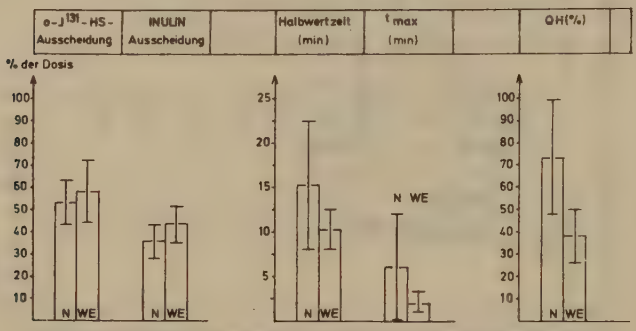


Abb.10: Sublimatvergiftung in Normothermie (N) (Versuchsdauer 2 Std., Dosis 0,25 mg $HgCl_2$/100g KG) und nach Wiedererwärmung (WE) (Versuchsdauer 13 Std., Dosis 0,25 mg $HgCl_2$/100g KG): o-J^{131}-Hippursäure und Inulinausscheidung (nach 15min, in % der Dosis) und Parameter der in-vivo-Messung

e) Histologische Ergebnisse:

Nach 13stündiger N o r m o t h e r m i e waren etwa 2/3 der Rinde nekrotisch. Es fanden sich zum Teil schollige, zum Teil bandartige Verbände nekrotischer Tubulusepithelien, meist von der Basalmembran abgelöst in den Lumina der proximalen und distalen Tubuli, häufig auch hyaline oder granulierte Zylinder in weiter distalen Abschnitten. Die marknahen Rindenabschnitte wiesen wesentlich stärkere Veränderungen auf als die subcapsulären. Die Glomerula waren nicht verändert. In den Bowman'schen Kapselräumen fanden sich fast regelmäßig abgelöste Tubulusepithelien, zum Teil isoliert, zum Teil im Zellverband, wobei ein Zusammenhang mit dem Tubulusepithel bei geeigneter Schnittführung sichtbar war (tubuloglomulärer Reflux).

Nach U n t e r k ü h l u n g (Versuchsdauer ca. 15 Stunden) fiel eine starke Vakuolisierung im Bereich der prox. Tubuli auf. Focal fanden sich

häufig stark aufgetriebene Zellen mit stark pyknotischen Kernen, wie von DOERR (zit.nach 51) und OLIVER (101) bei Vergiftung mit Glykolen gefunden wurden und als blasige Entartung (KETTLER) bezeichnet werden. Ganz vereinzelt, jedoch bei fast allen Tieren waren Zellen mit pyknotischen Kernen und stark eosinophilen Cytoplasma anzutreffen. Typische Koagulationsnekrosen waren nur in einem Präparat vorhanden. Häufig fand sich in den Glomerula schlieriges Material, teilweise waren auch abgelöste Tubulusepithelien im Kapselraum vorhanden.

In Tabelle 3 sind die wesentlichsten Veränderungen der normothermen und hypothermen Versuchsgruppe zusammengestellt. Die Unterschiede, vor allem hinsichtlich des Schädigungsgrades, sind evident. Die Graduierung der Schädigung wurde von WAUGH und PEARL (52) übernommen.

Anzahl d. Versuchstiere	Gesamtzahl d. histol. Praeparate	Grad der Schädigung					Koagulationsnekrosen	Blasige Entartung	Zylinderbildung	tubulo-glomerulärer Reflux
		0	I	II	III	IV				
in Normothermie	8	Ø	1	2	4	1	3	1	5	6
in Hypothermie	11	1	10	Ø	Ø	Ø	1	6	1	7

Tabelle 3: Histologische Veränderungen 13 - 15 Stunden nach Sublimatvergiftung bei der normothermen und hypothermen Gruppe.

Grad 0 = keine degenerativen Veränderungen
Grad I = Koagulationsnekrosen, ausgeprägte Kern-Pyknosen mit stark eosinophilen Cytoplasma bezw. blasige Entartung mit einer Ausdehnung von 0-15% der Rinde.
Grad II = 15 - 50% der Rinde nekrotisch
Grad III = 85% der Rinde nekrotisch
Grad IV = 85 - 100% der Rinde nekrotisch

Nach 7stündiger Normothermie waren ebenfalls schon dosisabhängige Schädigungen vorhanden: Bei 0,15 mg/100 g KG waren feinfleckig verstreute Einzelzellnekrosen, bei 0,4 mg/100 g KG war bereits der größte Teil der Rinde nekrotisch. Bei einem Tier, das bis zum 5. Tag überlebte, fand sich reichlich verkalkter Tubulusinhalt.

4) Serotonin - Intoxikation.

a) Der zeitliche Ablauf der Intoxikation in Normothermie ist gekennzeichnet durch eine akut einsetzende, in der Intensität variable Funktionseinschränkung, die bei der verwendeten Dosierung innerhalb 24 Stunden reversibel ist. Für t_{max} (Zeitpunkt des Kurvenmaximus im RRG) und QH ergeben sich ähnliche Veränderungen wie für die in Abb.11 dargestellten Halbwertszeiten. Abb.9c zeigt ein typisches Renogramm, wie man es in den ersten Stunden nach der Vergiftung erhält.

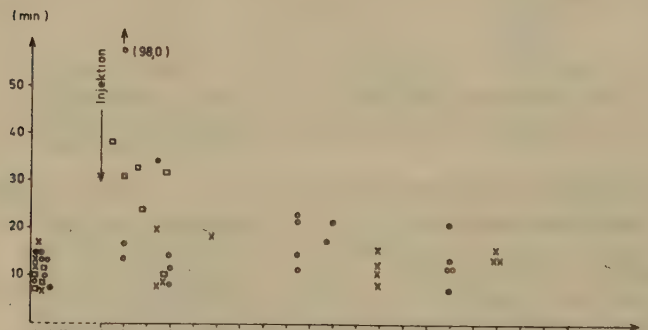


Abb.11
Änderung der Halbwertzeiten im zeitlichen Ablauf der Serotoninintoxikation.
Dosis: □ 1,0 mg ○ 1,3 mg ● 3,0 mg × 4,2 mg /100g KG

b) Bei einer Dosis von 15 mg Substanz/100 g KG wird die Intoxikation durch gleichzeitige Unterkühlung protahiert bezw, verstärkt:
Die bereits 5 - 10 min. nach Injektion einsetzende, starke Dyspnoe und Cyanose (bes. Akrocyanose) halten in Normothermie ca. $1\frac{1}{2}$ - 2 Stunden an, bei frühzeitig nach Injektion einsetzender Unterkühlung dauert es 2 - 4 Stunden, bis diese Erscheinungen völlig zurückgegangen sind.

Während in Normothermie nur eine einzige von 32 Ratten spontan unter Krampferscheinungen zu Grunde gegangen ist, betrug die spontane Letalität unter hypothermen Bedingungen 52%, wobei im letzteren Fall nur diejenigen Ratten berücksichtigt sind, bei welchen eine Atemlähmung durch überdosierte Narkose mit größter Wahrscheinlichkeit auszuschließen war. Spontaner Exitus und Letalität treten in Abhängigkeit von der Länge der Zeitspanne zwischen Injektion und Unterkühlungsbeginn auf. Die Serotoningabe in Hypothermie verlief stets tödlich (s.Tabelle 4).

Serotonininjektion	Zeitpunkt d.spont. Exitus nach Serotoninjektion (Std.)	Letalität
50-60 Min.vor Unterkühlungsbeginn	$16^{30} \pm 5^{35}$	38%(= 5 von 13 Tieren)
30-35 Min.vor U.	$13^{10} \pm 3^{50}$	64%(=7 von 11 Tieren)
60-95 Min.nach U.	$3^{40} \pm 1^{20}$	100%(= 3 von 3 Tieren)

Tabelle 4: Spontane Letalität bei serotoninvergifteten, unterkühlten Ratten (Dosis: 15 mg Serotoninkreatinsulfat/100 g KG).

Nach 14stündiger Versuchsdauer ist nach Unterkühlung bei den in Abb. 12 angegebenen Parametern eine stärkere Funktionseinschränkung als in Normothermie zu erkennen.

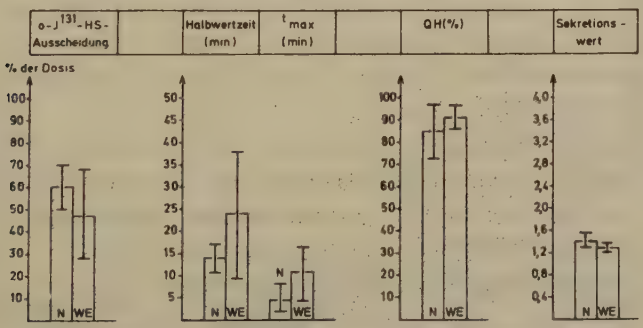


Abb. 12 Serotoninintoxikation in Normothermie (N) (Versuchsdauer 13,50 Std., Dosis 15mg SKS/100g KG) und nach Wiedererwärmung (WE) (Versuchsdauer 14 Std., Dauer der Hypothermie 8,50 Std, Dosis 15 mg SKS/100g KG): Ausscheidung von o-J^{131}-HS (nach 15min in % der Dosis) und Parameter der in-vivo-Messung.

Gegenüber den Kontrolltieren bestehen im Fall der Hypothermie signifikante Unterschiede.

Diese Differenzen zwischen normothermen und hypothermen Versuchstieren sind nach Langzeitunterkühlung noch ausgeprägter: Alle in Abb. 13 aufgeführten Einzelwerte weisen untereinander signifikante Unterschiede auf. Gegenüber den entsprechenden Gruppen der Kontrolltiere zeigen die normothermen serotoninvergifteten Ratten nur hinsichtlich Inulinausscheidung und QH signifikante Differenzen, die unterkühlten auch im Fall der o-J^{131}- Hippursäureausscheidung und zweier weiterer Parameter des Renogramms.

c) Histologische Ergebnisse:

Bei den Tieren der beiden letztgenannten Versuchsgruppen ist nach Normothermie und Hypothermie eine starke Blutfülle des Markes vorherrschend. Häufig sind auch die Glomerula und die peritubulären Kapillaren strotzend mit Blut gefüllt. Koagulationsnekrosen finden sich vereinzelt, herdförmig im Verlauf eines proximalen Tubulus oder innerhalb typischer infarktartiger Bezirke. Die blasigen Entartungen bevorzugen das Zentrum der Infarkte und scheinen, soweit das bei derartigen Erscheinungen, die das Bild der Zelle vollständig verändern, beurteilbar ist, auf den distalen Tubulus beschränkt zu sein. Wie aus Tabelle 5 hervorgeht, scheint zwar die Häufigkeit der Infarktbildung in Hypothermie gesteigert zu sein, hinsichtlich des Schweregrades ergibt sich jedoch kein wesentlicher Unterschied zwischen Normothermie und Hypothermie.

Anzahl d. Versuchstiere	Gesamtzahl d. Praeparate	Grad der Schädigung					Koagulationsnekrosen	Blasige Entartung	Zylinderbildung	Infarkte
		0	I	II	III	IV				
in Normothermie	12	2	5	3	2	Ø	10	2	7	1
in Hypothermie	11	1	6	1	2	1	7	5	7	4

Tabelle 5: Histologische Veränderungen bei der Serotoninintoxikation nach 13 - 28stündiger Versuchsdauer bei normothermen und hypothermen Tieren. (Gradierung der Schädigung s. Tabelle 3).

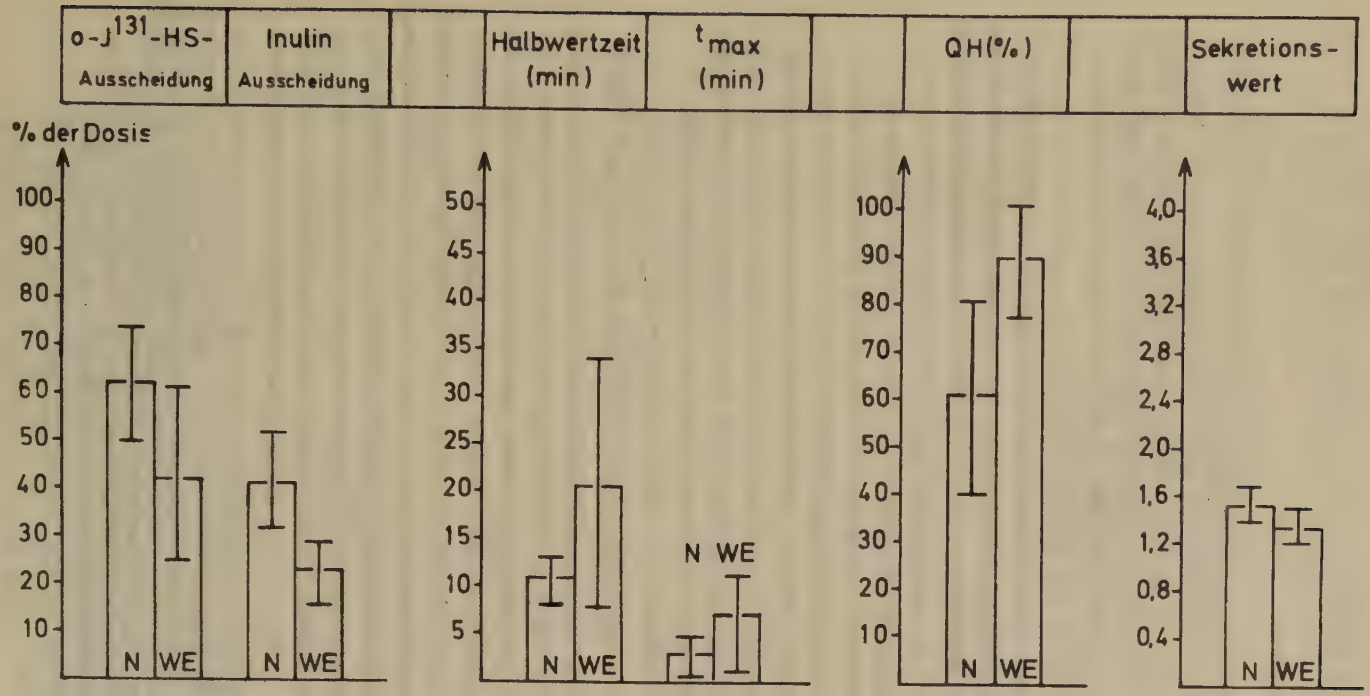


Abb.13: Serotoninintoxikation in Normothermie (N) (Versuchsdauer 26,90 Std.) und nach Wiedererwärmung (WE) (Versuchsdauer 26,75 Std. Dauer der Hypothermie 19,50 Std.): Ausscheidung von o-J^{131}-HS- und Inulin (nach 15 min in % der Dosis) und Parameter der in-vivo-Messung.

D) D I S K U S S I O N

I) Zur Methodik

1) o-J^{131}-Hippursäureausscheidung.

Zunächst darf eine befriedigende Reproduzierbarkeit dieser Untersuchungsmethode festgestellt werden (66,1 ± 9,5, bezw. 66,9 ± 9,6 % Ausscheidung in Normothermie bezw. nach Wiedererwärmung der Kontrolltiere).

Die Höhe des Exkretionswertes war insofern überraschend, als beim Menschen nach 15 Minuten 31% (59) 46,2 bezw. 48,1% (62) beim Kaninchen 43,8% (62) der Dosis ausgeschieden wurden. Es ist zu berücksichtigen, daß im Gegensatz zu den genannten Untersuchungen bei den hier vorliegenden im "Exkretionswert" auch die in Nieren und Nierenbecken vorhandene Aktivitätsmenge enthalten ist, d.h. der Faktor Nierentotraum, dessen unterschiedlich rasche Überwindung ZUM WINKEL (59) als wesentlich für die Höhe der ausgeschiedenen Aktivitätsmenge ansieht, ist auf Null reduziert. Der Aktivitätsgehalt der Nieren beträgt jedoch nur etwa 3 - 5 % der Dosis.

Der Gedanke liegt nahe, daß neben dem Totraum auch noch andere Faktoren von Bedeutung sein könnten. Dabei kann die Nierendurchblutung von Wichtigkeit sein. Es ist bekannt, daß renale Durchblutung bezw. PAH-Clearance keine konstanten Größen sind, sondern sowohl bei Ratten wie auch beim Menschen u.a. bei Belastung mit NaCl bezw. größeren Flüssigkeitsmengen wesentlich ansteigen (79,80). In diesem Zusammenhang ist bemerkenswert, daß ZUM WINKEL (59) beim Menschen einen Anstieg der o-J^{131}-Hippursäureausscheidung von 43 auf 59% der Dosis (jeweils nach 30 Minuten) gefunden hat, wenn eine Vorbereitung durch einen "Wasserstoß" stattgefunden hatte; daß PAH-Clearance und o-J^{131}-Hippursäureausscheidung gut korrelierbar sind (62), wurde oben bereits mitgeteilt.

Die Voraussetzungen der Hydrierung und NaCl-Belastung waren bei den hier vorliegenden Untersuchungen gegeben; jedem Tier wurde zur Durchführung des Testes 1 ml isotonische NaCl-Lösung i.v. verabreicht (dies würde beim Menschen etwa einer Menge von 500 ml entsprechen - der Vergleich möge aus Gründen der

Anschaulichkeit gestattet sein). Zudem wurde den Tieren vor Versuchsbeginn 24 Stunden lang gesüßte Milch verabreicht, wodurch ebenfalls eine Hydratation erzielt wird.

2) o-J^{131}-Hippursäureausscheidung unter Belastung.

Sowohl der O_2-Verbrauch wie das T_m, das sich kinetisch wie eine enzymatisch katalysierte Reaktion verhält (82) sind Kriterien für den Funktionsgrad der Zelle. Nach OEHMIG (39) beträgt der O_2-Verbrauch des Gesamtorganismus bei 25°C ca. 37%, derjenige der Niere bei 25°C nach LEVY (83) ca.30%, nach BLATTEIS und HORVATH (84) 45%, nach BOYLAN und HONG (85) 42% bei Zugrundelegung eines normothermen Ausgangswertes von 37 - 39°C. Der bei den vorliegenden Untersuchungen gefundene Abfall des T_m der o-J-Hippursäure auf 38,1% steht damit in Übereinstimmung. Zu ähnlichen Ergebnissen gelangten auch andere Autoren, die Prozesse mit maximaler Sekretions- und Resorptionsleistung untersuchten. MOYER et al.(7) fanden beim Hund (26,7°C) und beim Menschen (29°C) eine Reduzierung der T_m-Glucose auf jeweils 30% des Ausgangswertes, TALBOTT (86, zit.nach 84) beim Menschen (30°C) ein auf 50% erniedrigtes T_m-Diodrast und MORALES (87) ebenfalls beim Menschen (28°C) 35% des normothermen Wertes für T_{mPAH}.

Die mitgeteilten Untersuchungsergebnisse bei der Belastung mit inaktiver Hippursäure korrelieren gut mit denjenigen, die PITTS (89) zur Bestimmung des T_{mPAH} beim Menschen durchgeführt hat: auch dort ergab sich zur Bestimmung des T_{mPAH} ein linearer Anstieg der Ausscheidung oberhalb eines Grenzwertes, bei dem die tubuläre maximale Transportkapazität erreicht war, während die GFR im gesamten Kurvenbereich linear zunahm. Daß für p-amino-Hippursäure und o-J-Hippursäure ein gleicher Ausscheidungsmodus angenommen wird, wurde bereits erwähnt.

Aus den Untersuchungen von KANTER (88) geht hervor, daß Urinmenge und glomuläre Filtrationsrate in Unterkühlung von der zugeführten Flüssigkeitsmenge abhängig sind. Damit könnte das weniger starke Absinken des "Filtrationswertes" auf 52,6% erklärt werden. Es ist jedoch zu berücksichtigen, daß der o-J^{131}-Hippursäure-Verteilungsraum innerhalb der Niere als weitere dosisabhängige Größe in den als "Filtrationswert" bezeichneten Parameter eingeht, sodaß der effektiv durch Filtration ausgeschiedene Anteil niedriger liegen muß.

3) Inulinausscheidung.

Die 15minütige Inulinausscheidung liegt mit 50,3% bezw. 55,1% bei den Kontrolltieren sehr nahe an der o-J-Hippursäureausscheidung. Dies überrascht, da das Inulin im Gegensatz zum PAH bezw. der o-J-Hippursäure nur durch Filtration ausgeschieden wird. Die Filtrationsfraktion beim Menschen beträgt 0,20, bei der Ratte wurde sie mit 0,4¢ bestimmt (95). Es hat sich jedoch bei klinischen Funktionsuntersuchungen gezeigt, daß die Inulinausscheidung nach einmaliger i.v.-Injektion nicht wesentlich niedriger ist als die o-J^{131}-Hippursäureexkretion (92). Von entscheidender Bedeutung für die Höhe der Inulinausscheidung dürfte vielmehr die Tatsache sein, daß das Verteilungsvolumen von Inulin ca. 2/3 desjenigen der PAH beträgt (93), d.h. in der Zeiteinheit kommt bei einmaliger Injektion ein größerer Anteil des Inulin-Verteilungsvolumens zur Clearance.

4) Verteilungsvolumina.

Die als Verteilungsvolumina bezeichneten Werte sind nicht unter den Bedingungen des konstanten Plasmaspiegels bestimmt worden, können also nicht den Anspruch erheben, den Plasmaverteilungsraum, bezw. den Extracellulärraum exact zu erfassen (93). Für den Verteilungsraum der o-J^{131}-Hippursäure fand KIMBEL (94) bei der nephrektomierten Ratte nach ca. einstündiger Versuchsdauer 45% des Körpergewichtes. Doch lassen sich die Werte der vorliegenden Versuche untereinander vergleichen: Die Verteilungsvolumina sind bei den Kontrolltieren nach Wiedererwärmung keineswegs kleiner als in Normothermie, d.h. es kann während der Unterkühlung keine wesentliche Dehydration stattgefunden haben.

5) Renographie.

Im Gegensatz zu den Exkretionswerten läßt die Renographie keine exakten quantitativen Aussagen zu (96,97). Die Untersuchungsmethode ist jedoch deshalb wertvoll, weil die Tiere nicht getötet werden müssen, so daß Verlaufskontrollen zu verschiedenen Zeitpunkten nach Vergiftung erhalten werden können.

Von den gewählten Parametern Sekretionswert (SW), Zeit zwischen Injektion und Kurvenmaximum (t_{max}) und Quotient der Höhe nach 12 min. zur Miximalhöhe ("QH") ist QH der Inulin-Clearance proportional, wobei allerdings eine beträchtliche Streuungsbreite besteht (69,70). SCHOEPPE et al. (70) geben den Normbereich zwischen 30 und 40% an, nach den Mitteilungen von GARNETT (69) dürfte dieser höher liegen. Auch die von uns gefundenen Normalwerte liegen wesentlich höher, was vermutlich damit zusammenhängt, daß durch die im Vergleich zur Rattenniere relativ große Kollimatorblende mehr nicht-renaler Hintergrund erfaßt wird. Nach der von HIRAKAWA und CORCORAN (77) durchgeführten Analyse des Renogramms wirkt sich der nicht-renale Hintergrund auf die 12-Minuten-Höhe wesentlich stärker aus, als auf das Kurvenmaximum. Die bei den vorliegenden Untersuchungen gefundenen Normalwerte für SW und t_{max} stimmen mit den von anderen Autoren (59, 66) mitgeteilten weitgehend überein.

Die Halbwertszeiten der"Blutkurven" bei den normothermen bezw. wiedererwärmten Kontrolltieren betrugen 10,5 bezw. 9,5 Minuten. Ein exponentieller Abfall der Blutkurve konnte erst nach ca.5 Minuten gefunden werden - ein anderer Untersucher (59) fand dies erst nach 8 Minuten, wobei dort allerdings der Aktivitätsabfall im Blut direkt gemessen wurde. und die verwendeten Ratten ein höheres Körpergewicht hatten. Unter diesen Voraussetzungen darf man die Korrelation zwischen Halbwertszeiten und Exkretion als befriedigend bezeichnen.

II) Sublimatvergiftung.

Nach 13stündiger Normothermie zeigen hochgradig reduzierte Exkretionswerte bei schwer beeinträchtigter Diurese, horizontalem Kurvenverlauf im Renogramm und ausgedehnte Tubulusnekrose im histologischen Bild eine schwere Schädigung der Nieren an.

Andere Autoren, die zeitlich abgestufte Untersuchungen durchgeführt haben (43,44), haben histologisch nach der gleichen Zeit , allerdings mit Dosen von 0,5mg/100g KG, einen ganz ähnlichen Grad der Schädigung beobachtet. Den horizontalen Kurvenverlauf sowie einen vergleichbaren Exkretionswert fand ZUM WINKEL (59) bei seinen Untersuchungen, die frühestens 24 Stunden nach Sublimatinjektion durchgeführt worden waren.

Die vergifteten und unterkühlten Tiere weisen dem gegenüber bezüglich der Exkretionswerte, des Renogramms und des histologischen Bildes eine signifikant geringere Schädigung auf. Um diesen protektiven Effekt der Hypothermie erklären zu können, ist es notwendig, kurz auf die Pathogenese dieser Form der Nierenschädigung einzugehen.

Die direkte toxische Wirkung des Sublimat auf die Tubuluszellen und zwar vorwiegend auf die des proximalen Tubulus ist seit langem bekannt (43,44, 98-104). Die bei entsprechender Dosierung zum Zelltod führende Wirkung des Sublimat wird in einer Blockierung der proteingebundenen Sulfhydrilgruppen der Fermente gesehen (105-107).

Neben dieser direkten toxischen Wirkung werden für die Entstehung der funktionellen Störungen zusätzlich Durchblutungsstörungen verantwortlich gemacht, die unter Umständen bis zum völligen Sistieren der Filtration führen sollen (108-110). CONN et al.(111) haben mittels der Stickoxydulmethode eine Erniedrigung der renalen Durchblutung auf die Hälfte der Norm, GUCKELBERGER und TSCHUMI (112) eine Verminderung der Inulin-Clearance um 73% nachgewiesen. Diese Untersuchungen sind jedoch erst 24 Stunden und später nach der Gabe von $HgCl_2$ durchgeführt worden. Obwohl nach STAEMMLER (103) im Frühstadium der Vergiftung keine Kreislaufstörungen zu beobachten sind, gibt es doch Hinweise dafür, daß die Durchblutungsstörungen zu einem wesentlich früheren Zeitpunkt auftreten: KRIZ (44) beobachtete bei der Ratte mehrere Stunden vor dem Auftreten der ersten Nekrosen regelmäßig einen verzögerten Beginn der Phenolrotsekretion, wie dies in ähnlicher Weise bei Ratten im traumatischen Schock gefunden wird. OLIVER et al.(101) sah nach $4\,^1/_2$ Stunden eine beträchtliche Verzögerung der Nierendurchblutung der Ratte, sowie unregelmäßig begrenzte Flächen cortikaler Ischämie. In jüngster Zeit wiesen FLANIGAN und OKEN (113) mit der Mikropunktionstechnik 6 Stunde nach $HgCl_2$-Gabe eine bereits um mehr als die Hälfte reduzierte GFR bei der Ratte nach; ihrer Ansicht nach ist die später eintretende Anurie eine direkte Folge der primären Filtrationsstörung.

Berücksichtigt man diese Untersuchungsergebnisse, so liegt es nahe, bei den hier vorliegenden Untersuchungen, die 2 Stunden nach Vergiftung in Normothermie durchgeführt wurden, die signifikante Reduzierung von o-J^{131}-Hippursäure- und Inulinausscheidung, sowie die pathologischen Renogramm-Parameter bei gleichzeitig lichtoptisch normalem Befund im Sinne einer "Minderdurchblutung" zu deuten. Noch eindeutiger ist dies bei der Versuchsgruppe, die sofort nach $HgCl_2$-Vergiftung unterkühlt wurde. Hier fand sich als einziger pathologischer Wert eine - allerdings hochsignifikante - Verminderung der Inulinausscheidung. Offenbar ist also bei der hier verwendeten Dosierung im Frühstadium der Vergiftung eine Perfusionsstörung der Niere vorherrschend.

> In diesem Zusammenhang ist bemerkenswert, daß das Hg-haltige Diuretikum Mersalyl, das in Extremfällen ein ähnliches klinisches Bild und ähnliche pathologisch-anatomische Veränderungen wie das Sublimat machen kann (81),neben einer der Sublimatwirkung gleichartigen Blockierung SH-haltiger Enzyme (105-107) eine direkte vasokonstriktorische Wirkung auf die Nierengefäße hat, die sofort nach Injektion einsetzen kann. (81, weitere Lit.dort).

Mit dieser Forderung einer isolierten oder wenigstens überwiegenden Perfusionsstörung im Frühstadium der Vergiftung stimmen auch Untersuchungen anderer Autoren überein, die die tubuläre $HgCl_2$ -Schädigung in ihrem zeitlichen Ablauf untersucht haben:

> So konnten SHORE und SHORE (114) bei ähnlicher Dosierung nach 3stündiger Vergiftung trotz abgeschlossener renaler Sublimataufnahme noch keine signifikante Reduzierung des Sulfhydrilgruppengehaltes der Niere feststellen. Auch die von KRIZ (44) erst 3-5 Stunden post $HgCl_2$ (Dosis: 0,5mg/100gKG) beobachtete allmähliche Abnahme der tubulären Phenolrotsekretion ist in diesem Sinne deutbar.

Der protektive Effekt der Hypothermie kann bei der Versuchsreihe, die nach 2stündiger Normothermie unterkühlt wurde, sicher nicht in einer mangelhaften Sublimataufnahme durch die Tubuluszelle liegen, da nach 2 Stunden der weitaus größte Teil der Substanz von der Niere aufgenommen worden

ist (50,59,115). Der Schutzeffekt muß also als eine Verzögerung der durch die Vergiftung bedingten langsamen Erschöpfung enzymatischer Prozesse, sowie des Effektes, der die Perfusionsstörung zur Folge hat, gedeutet werden.

> Ob die Hypothermie darüber hinaus einen echten therapeutischen Effekt hat, ist fraglich. Nach BERGSTRAND kann zwar das Sublimat aus der nicht letal vergifteten Zelle wieder entfernt werden, doch scheint dieser Vorgang, der sich über einen sehr langen Zeitraum erstreckt, von einer aktiven Zelleistung abhängig zu sein (116).

Bei der sofort nach Sublimatinjektion unterkühlten $HgCl_2$-Gruppe beruht der protektive Effekt wahrscheinlich zusätzlich auf einer durch die Hypothermie verzögerten tubulären Sublimataufnahme, wenn man histochemische Untersuchungen, die eine tubuläre Aufnahme des $HgCl_2$ aus dem Glomerulumfiltrat gezeigt haben, berücksichtigt (89,99).

Die wesentliche histologische Veränderung der Sublimatvergiftung, die Koagulationsnekrose des proximalen Tubulus sowie der protektive Effekt der Hypothermie auf diese Veränderungen wurden oben erwähnt. Kernpyknose und zunehmende Eosinophilie des Cytoplasma wurden auch von RODIN (43) als Frühveränderungen beschrieben; die Zylinderbildung wurde vor allem von LAPP und SCHAFE (117), die Verkalkungen von STAEMMLER (103) ausführlich erörtert. Der tubulo-glomerulare Reflux, der m.W. bei der Sublimatvergiftung noch nicht beobachtet wurde, ist bei der Nierenschädigung mit Serin und Mercuhydrin (102) und Serotonin (165,166) bekannt geworden. Der transitorische Charakter dieser Veränderung ist bekannt, über die Ursache besteht keine Einigkeit (165,166). Auf das Phänomen der blasigen Entartung, das vor allem nach Hypothermie aufgetreten ist, wird unten eingegangen.

III) Serotoninintoxikation.

Das unterschiedliche Ansprechen eines Rattenkollektivs auf Serotonin, wie es der mittels Renogrammen geprüfte zeitliche Ablauf der Vergiftung sowie Exkretionsteste und histologische Untersuchungen zeigten, wurde in der Literatur wiederholt ausdrücklich erwähnt (118,121,164).

Auch die Reversibilität der Serotoninwirkung bei entsprechender Dosierung, wie sie hier festgestellt wurde, ist bereits eine bekannte Tatsache (122,124).

Die in den ersten Stunden der Normothermie registrierten Renogramme weisen ein stark verspätetes Kurvenmaximum auf, wie man es bei der akuten Abflußstörung sieht. Über eine Wirkung des Serotonis auf die Motilität des Harnwegsystems ist jedoch in der Literatur nichts bekannt. Der Angriffspunkt des Serotonin wird vielmehr von ERSPAMER (124), der die Wirkung dieser Substanz auf die Rattenniere am intensivsten untersucht hat, in der glatten Muskelzelle, bezw. der analogen kontraktilen Substanz des afferenten glomerulären Systems gesehen.

> Die selektive Konstriktion des afferenten Gefäßsystems wird, soweit es die Rattenniere betrifft, auch von anderen Autoren als sicher angenommen (125-129), wenn auch eine gegensätzliche Meinung geäußert wurde (54). Die Dosis-Abhängigkeit der renalen Durchblutung vom Serotonin ist an der isolierten Rattenniere nachgewiesen (123), in vivo konnte gezeigt werden, daß die hochgradige Einschränkung insbesondere der glomerulären Filtrationsrate bei normalem Blutdruck eintritt (127). Diese Filtrationseinschränkung, Folge des herabgesetzten effektiven Filtrationsdruckes (122) die bis zum völligen Sistieren der Filtration führen kann (124), muß die Ursache für das Entstehen eines derartigen Renogramms sein.
>
> Damit stimmt überein, daß KRETSCHMAR et al. (130) im Entblutungsschock bei Unterschreiten eines kritischen Blutdruckwertes ebenfalls ein Renogramm mit stark verspätetem Kurvenmaximum fanden, wobei sich im RRG keine Tendenz zum Abfall zeigte. Wahrscheinlich spielt zusätzlich eine vermehrte Wasserrückresorption eine Rolle, da nach Serotonin die Diurese noch stärker eingeschränkt gefunden wurde als die glomeruläre Filtrationsrate (124).

Geht man von der reinen Gefäßwirkung des Serotonin einerseits und andererseits von der eingangs beschriebenen eindrucksvollen Wirkung der Hypothermie auf renale Ischämie durch Gefäßabklemmung aus, so überrascht es,daß die Serotoninintoxikation durch die Hypothermie nicht günstig beeinflußt wird.

Wahrscheinlich muß eine Vorschädigung der Tubuluszellen innerhalb der normothermen Periode vor Beginn der Hypothermie angenommen werden, denn auf Grund morphologischer

Untersuchungen (54) ist bereits nach 30 Minuten eine beträchtliche Einschränkung der Nierendurchblutung vorhanden; außerdem wird schon zu diesem Zeitpunkt nach i.p.-Injektion ein maximaler Blutserotoninspiegel gefunden (53). Es muß jedoch zusätzlich eine vermehrte Serotoninwirkung in Hypothermie vorhanden sein, die den protektiven Effekt in der Intensität übertrifft.

Wie mehrere Untersucher übereinstimmend gefunden haben, wird das Serotonin nach Resorption inThrombozyten eingelagert (53,131,132), wodurch es bezüglich seiner Vasoaktivität wirkungslos wird (53). Innerhalb der ersten 5 Stunden ist zudem eine erhebliche Vermehrung der Thrombozytenzahl im peripheren Blut zu finden (129,133; 134 zit. nach 135), der eine gesteigerte Megakaryozytenzahl und -aktivität im Knochenmark entspricht (136, zit.nach 135). Es ist anzunehmen, daß diese Vorgänge in Abhängigkeit von der Körpertemperatur ablaufen; für die Serotoninaufnahme in die Blutplättchen ist nachgewiesen, daß dies durch ein aktives, temperaturabhängiges Transportsystem geschieht (132). Eine Verzögerung der Resorptionsgeschwindigkeit bei i.p.-Injektion durch die Hypothermie wäre zu erwägen; Es ist bekannt, daß bei Gaben gleich hoher Dosen durch die s.c.-Injektion infolge der verzögerten Resorptionsgeschwindigkeit eine ungleich stärkere Nierenschädigung zustande kommt, als bei i.p.-Injektion (137). Auch ein verzögerter fermentativer Abbau der Substanz muß erwartet werden.

> Der Vollständigkeit halber sei erwähnt, daß die unterkühlten Tiere im Gegensatz zu den normothermen während der ganzen Versuchsdauer in Aethernarkose waren: Nach DE WARDENER und HERXHEIMER (138) sollen Narkotika eine Einschränkung der renalen Durchblutung verursachen.

Für die Forderung nach einem in Hypothermie länger anhaltenden wirksamen Blutspiegel kann aus den vorliegenden Versuchen die Tatsache angeführt werden, daß Cyanose und Dyspnoe in Hypothermie wesentlich länger anhielten als in Normothermie. Außerdem wird eine "Restwirkung" eines erhöhten Serotoninspiegels nach Hypothermie - besonders bei der Versuchsdauer von 13 - 14 Stunden - auf die Ergebnisse der Nierenfunktionsprüfung für sehr wahrscheinlich

gehalten; dadurch wäre die Diskrepanz zwischen renaler Funktionsprüfung, die nach Hypothermie signifikant eingeschränkt ist und dem histologischen Befund, der nach Normothermie und Hypothermie keine eindeutige Differenz aufweist, zu erklären.

Der Versuch, die Zeit zwischen Injektion und Hypothermiebeginn abzukürzen, ist an der mit der Verkürzung zunehmenden Letalität gescheitert. Hier handelt es sich offenbar um eine andere Art der Serotonineinwirkung als die eben beschriebene. ZILBERSTEIN (94) hat bei einer erheblich niedrigeren Dosis eine gleichartige Erscheinung beobachtet: Er fand die Überlebenszeiten von Ratten, die einem Kältestress unterworfen wurden, bei gleichzeitiger Serotoningabe erheblich verkürzt. Der Autor vermutet eine Art "temporärer funktioneller Adrenalektomie", da ähnlich verkürzte Überlebenszeiten im Kältestress auch bei adrenal-ektomierten Ratten gefunden wurden.

Histologisch wurden bei der Serotoninintoxikation der Ratte zwischen feinfleckig disseminierter Nekrose und der voll ausgebildeten Nierenrindennekrose alle Übergangsformen beschrieben (42,46,118,125). Häufig wurden mit weit geringeren Dosen als den hier verwendeten wesentlich stärkere Schädigungen erzielt. Doch lassen sich die Ergebnisse einzelner Autoren nur sehr schwer vergleichen: WAUGH und PEARL (118) haben bei 10 mg Serotonin-Kreatininsulfat/Kg KG s.c. mehr als 50% der Rinde nekrotisch gefunden. während FIORE-DONATI und ERSPAMER (46) bei doppelter Dosis und gleicher Applikationsform nur relativ geringfügige degenerative Veränderungen sahen. Von anderen Untersuchern (74) wird ebenfalls die mangelhafte Reproduzierbarkeit bei gleicher Dosierung und Applikationsform angegeben. Nach FIORE-DONATI und ERSPAMER (46) ist zwar die Schädigung bei höherer Dosis im allgemeinen stärker, doch besteht keine lineare Beziehung zwischen Dosierung und Schädigungsgrad.

Auffällig bleibt, daß sich nach Hypothermie eine signifikant verringerte Funktionseinschränkung ergibt, während eine adäquate morphologische Differenz fehlt. Die Möglichkeit, daß nach Hypothermie die Schädigung morphologisch noch nicht vollständig ausgebildet war, läßt sich nicht von der Hand weisen. TUSCH (21) fand - allerdings bei der experimentellen Schädigung des Glomerulum beim Kaninchen durch Masugi-Serum - eine noch stärkere Differenz zwischen

morphologischem und funktionellem Befund: Nach tagelanger Hyothermie konnten - im Gegensatz zu den bei normaler Körpertemperatur gehaltenen Tieren - keine morphologischen Zeichen einer Glomerrulonephritis beobachtet werden; dagegen waren bei den unterkühlten Tieren ein rascherer und höherer Anstieg des Rest-N und eine signifikant verstärkte Hämaturie und Proteinurie vorhanden.

Histologisch befanden sich wie bei den Sublimatversuchen, auch hier blasige Entartungen, insbesondere nach Hypothermie. Auch nach Serotoninintoxikation sind diese Veränderungen bisher nicht beschrieben worden.

Für die Entstehung dieser Zellen ist nach KETTLER (91) nicht so sehr die Art des Reizes, sondern die Reizgröße und Einwirkungsdauer entscheidend. Verglichen mit der Koagulationsnekrose muß die Reizstärke geringer und die Einwirkungsdauer größer sein. Die Hypothermie könnte nach dieser Auffassung als ein praedisponierender Faktor für die Entstehung der grobblasigen Veränderungen verantwortlich gemacht werden, denn einerseits ist, wie die Sublimatversuche zeigten, die Reizschwelle in Hypothermie erhöht, andererseits ist durch die generelle Verlangsamung der Stoffwechselvorgänge die Elimination von Substanzen verzögert. Die vorliegende Anzahl von Praeparaten ist jedoch zu klein, um hier eine eindeutige Aussage zu machen, denn das Auftreten der Veränderungen und ihre maximale Ausbildung sind, wie KETTLER ebenfalls gezeigt hat, zeitlich genau begrenzt und zeitliche Verschiebungen bei der Ausbildung von Veränderungen liegen im Wesen der Hypothermie.

Es darf auch nicht verschwiegen werden, daß ALLEN und SMITH (zit.nach 51) eine Membranschädigung durch Aether für das Auftreten der grobblasigen Veränderungen verantwortlich gemacht haben; die hypothermen Tiere waren - im Gegensatz zu den normothermen - während der ganzen Versuchsdauer unter Aethernarkose.

E) ZUSAMMENFASSUNG

Der Einfluß der kontrollierten Hypothermie (25 ± 1°C) auf Sublimatvergiftung und Serotoninintoxikation wurde durch Nierenfunktionsprüfung und histologische Burteilung bei 97 Ratten untersucht.

Die Nierenfunktionsprüfung erfolgte durch Bestimmung der renalen Inulin- und o-J^{131}-Hippursäureausscheidung 15 Minuten nach i.v. Applikation von 10 mg Inulin und 5 - 10 uCi o-J^{131}-Hippursäure. Die o-J^{131}-Hippursäureausscheidung wurde zusätzlich auch in vivo gemessen (Radioisotopen-Renographie).

In Voruntersuchungen wurde die maximale tubuläre Transportkapazität für o-J^{131}-Hippursäure ermittelt: Sie betrug in Hypothermie (25± 1°C) 38% des in Normothermie ermittelten Wertes.

13 - 15 Stunden nach Vergiftung mit Sublimat (0,25 mg/100 g KG) waren o-J^{131}-Hippursäure- und Inulinausscheidung bei Normothermie (8 Tiere) hochgradig, nach Unterkühlung und Wiedererwärmung (11 Tiere) wesentlich geringer herabgesetzt. Im Renogramm zeigte sich bei den normothermen Tieren ein horizontaler Kurvenverlauf ("Isosthenurie-Typ"), bei den unterkühlten Ratten war nur eine mäßig eingeschränkte Nierenfunktion festzustellen. Histologisch ergaben sich bei Normothermie ausgedehnte Nekrosen der prox. Tubuli, nach Hypothermie waren nur geringfügige pathologische Veränderungen nachweisbar.

Die Serotoninintoxikation (15 mg/100 g KG) führte sowohl unter normothermen (11 Ratten) als auch unter hypothermen Bedingungen (11 Tiere) zur Entstehung von tubulären Nekrosen unterschiedlicher Ausdehnung und Niereninfarkten; die Cyanose hielt länger an, wenn das Serotonin in Hypothermie gegeben wurde. Etwa 20 Stunden nach Serotoningabe waren die o-J^{131}-Hippursäure- und Inulinausscheidung nach Hypothermie stärker reduziert als in Normothermie.

Die histologischen Untersuchungen ergaben jedoch keine wesentliche Differenz zwischen normothermer und hypothermer Versuchsgruppe. Das Renogramm zeigte in den ersten Stunden nach Vergiftung (Normothermie) einen Kurvenverlauf wie bei der akuten Abflußstörung.

Bei der Sublimatvergiftung, deren Wirkung auf einer Blockierung SH-haltiger Enzymgruppen im proximalen Tubulus und wahrscheinlich gleichzeitig auf einer "Perfusionsstörung" der Niere beruht, ist ein eindeutiger Schutzeffekt der Hypothermie vorhanden; die Nierenschädigung durch Serotonin, die durch einen renalen, vasokonstriktorischen Effekt verursacht wird, wird von der Hypothermie eher negativ beeinflußt, was vermutlich auf eine in Unterkühlung länger anhaltende wirksame Serotoninkonzentration im Blut zurückzuführen ist.

F) L I T E R A T U R

1) BOGARDUS, G.M.; R.J.SCHLOSSER
The influence of temperature upon ischemic renal damage.
Surgery, 39:970-5 (1956)

2) MATLOFF, D.B.; G.F.GOWEN
Hypothermic perfusion: Protection for the ischemic kidney.
Arch.Surg. (Chicago), 85:999-1003 (1962)

3) STUEBER, J.P.jr.; S.KOVACS; S.KOLETSKY; L.PERSKY
Regional hypothermia in acute renal ischemia.
J.Urol., 79:793-800 (1958)

4) SCHLOERB, P.R.; R.D.WALDORF; J.S.WELSH
The protective effect of kidney hypothermia on total renal ischemia.
Surg., Gynec.Obstet., 109:561-5 (1959)

5) CERILLY, G.J.
Hypothermia in management of acute renal failure.
Surgery, 54:309-15 (1963)

6) MOYER, J.H.; G.C.MORRIS; M.E.De BARKEY
Hypothermia - I.Effect on renal hemodynamices and of excretion of water and electrolytes in dog and man.
Ann.Surg., 145: 26-40 (1957)

7) MOYER, J.H.; C.HEIDER; G.C.MORRIS jr.; C.HANDLEY
Hypothermia - III.Effect of hypothermia on renal damage resulting from ischemia.
Ann.Surg., 146:52-59 (1957)

8) JONES, W.R.; V.A.POLITANO
Acute renal ischemia and regional renal hypothermia.
Surg.Forum, 13:497-9 (1962)

9) MITCHELL, R.M.
Renal colling and ischemia.
Brit.J.Surg., 46:593-7 (1959)

10) JONES, W.R.; V.A.POLITANO
The effects of renal artery occlusion on renal function under normothermia and regional hypothermia.
J.Urol., 89:535-40 (1963

11) TRUSS, F.
Möglichkeiten, Vorzüge und Gefahren einer isolierten Nierenunterkühlung.
LANGENBECKS Arch.Klin.Chir., 298:794-8 (1961)

12) GRAVES, F.T.
Renal hypothermia: an aid to partial nephrectomy.
Brit.J.Surg., 50:362-7 (1963)

13) COUCH, N.P.; G.F.CASSIE; J.E.MURRAY
Survival of excised dog kidney perfused in a pump oxygenator system. I. Circulatory changes in hypothermic preparation.
Surgery, 44:666-72 (1958)

14) HARDIN, C.A.; W.L.VALK
Effects of temporary ischemia on renal function under normal and hypothermic temperatures with aortic renal graft replacement.
Surg., Gynec. Obstet., 106:82-6 (1958)

15) COCETT, A.T.K.
The kidney and renal hypothermia
Surgery, 50:905-10 (1961)

16) HORNSEY, S.
Protection from whole-body X-irradiaton afforded to adult mice by reducing the body temperature.
Nature (London), 178:87-93 (1956)

17) BRAUN, H.
Die Strahleneinwirkung bei veränderter Stoffwechsellage.
Strahlentherapie (Sonderb.), 62:229-33 (1966)

18) MAROIS, M.
Teratogenic action of X-rays on the rat embryo.
Bull.Acad.Nat.Med. (Paris), 150:186-93 (1966)

19) WELLS, P.B.; S.A.TAHERI
Hypothermie bei akuter hämorrhagischer Pankreatitis.
Arch.Surg., 85:817-21 (1962)

20) EICHELTER, P.; W.G.SCHENK jr.; E.F.SCHUELLER
Histopathologie of experimental pancreatitis in the dog with modifikation resulting from whole body hypothermia.
Arch.Surg. (Chicago), 93:606-13 (1966)

21) TUSCH,E.
Über die Beeinflussung des Verlaufes der Masugi-Nephritis durch Hibernation.
Wiener Klin.Wschr., 67:961-6 (1955)

22) BALCH, H.H.; H.E.NOYES; C.W.HUGHES
Influence of hypothermia an experimental peritonitis.
Surgery, 38:1 036-42 (1955)

23) EISEMANN, B.; W.G.MALETTE; R.S.WOTKYNS; B.SUMMERS;J.L.TONG
Prolonged hypothermia in experimental pneumococcal peritonitis.
J.clin.Invest., 35:940-6 (1956)

24) HOLZER, H.
Die Behandlung des Tetanus mit künstlicher Hibernation.
Anaestesist, 3:172-5 (1954)

25) KING, R.D.
The effects of hypothermia on tetanus.
J.Trauma, 6:536 (1966)

26) BLAIR, E.; G.HENNING; R.HORNICK; R.A.LOWLEY
Hypothermia in bacteriemic shock.
Asch.Surg., 89:619-29 (1964)

27) FRIEDMANN, E.W.
Hypothermia in hemorrhagic shock.
Amer.J.Physiol., 185:521 (1956)

28) BLOCH, K.K.; J.M.LANE; K.F.AUSTEN
Effect of hypothermia in systemic anaphylaxis.
J.Immunol. 95:621-6 (1965)

29) SVANES,K.
Studies in hypothermia. VIII. Anaphylactoid reaction to lowmolecular-weight dextran in hypothermic mice.
Acta Anaesth.Scand., 10:133-46 (1966)

30) SCHLICHT, I.
Der Einfluss der Hypothermie auf die Leber bei experimenteller Tetrachlorkohlenstoffvergiftung.
Verh.dtsch.Ges.inn.Med., 71:775-8 (1965)

31) SCHLICHT, I.; A.SCHOLZ
Die Schutzwirkung der Hypothermie auf die Leberfunktion bei Tetrachlorkohlenstoffvergiftung.
Klin.Wschr., 42:805-12 (1964)

32) LORHAN, P.H.; H.A.BROOKLER
Carbon monoxide poisoning: management with hypothermia.
Anest.Analg.Curr.Res., 40:502-4

33) CHARDON, G.; L.STANISLAS; A.VIALA; D.BONNET
Apropos of poisoning by glue thistle extract (Atractylis) gummifera,L.). Effect of hypothermia on the course of this poisoning.
J.Physiol. (Paris), 53: 293-4

34) MOESCHLIN, S.
Therapie-Fibel der inneren Medizin für Klinik und Praxis.
2.Aufl., Stuttgart, (1965)

35) HADORN, W.
Lehrbuch der Therapie. 3.Aufl.,
Bern-Stuttgart (1968)

36) VEGHELYI, P.
Die künstliche Hibernation.
Budapest: Akadémiai Kiadó 1960

37) HEGNAUER, A.H.
Oxygen consumption and cardiac output in the hypothermic dog.
Amer.J.Physiol., 178:138

38) OSBORN, J.J.
Experimental hypothermia: Respiratory and blood changes in relation to cardiac function.
Amer.J.Physiol., 175:389-98 (1952)

39) OEHMIG, H.
Die konstante, geregelte Hypothermie, ihre Technik, Pathophysiologie, Anwendungsmöglichkeit und bisherige Ergebnisse.
Ergebn.Chir.Orthop., 47:198-246 (1965)

40) WALKER, A.W.; G.SMITH; C.FRAZER
Renal responses to hypothermia.
Clin. Chim.Acta, 14:462-74 (1966)

41) USINGER, W.
Überlebenszeit und maximale Lebensdauer in tiefer Hypothermie.
Pfluegers Arch.Exper.Physiol., 275:646-57 (1962)

42) MOORE, R.; D.WAUGH
Effects of exposure to cold and dietary restriction upon globulin nephritis in rats.
Proc.Soc.Exper.Biol.Med., 89:593, (1952)

43) RODIN, A.E.
Mercury nephrotoxicity in the rat. 2.)Investigation of the intracellular site of mercury nephrotoxicity ba correlated serial time histologic and histoenzymatic studies.
Amer.J.Path., 41:485-99 (1962)

44) KRIZ W.
Histophysiologische Untersuchungen an der Rattenniere bei Sublimatvergiftung.
Z.Zellforsch., 57:914-52, (1962)

45) HEDINGER Chr.; H.LANGEMANN
Nierenschädigung mit Rindennekrosen bei Ratten unter Behandlung mit 5-Oxytryptamin.
Schw.Med.Wschr., 22:541-44, ;1955)

46) FIORE-DONATI L.; V.ERSPAMER
Studies on the nephrotoxicity of 5hydroxytryptamine (enteramine) in the rat.
Amer.J.Path., 33:895-917, (1957)

47) BEREGI E.;
Eine neue Methode zur Herbeiführung der experimentellen Glomerulonephritis.
Virchows Arch. 330:391-401, (1957)

48) MOMOSE S.; K.HIRATA; M.BABA; N.ISIZ-AWA; Y.OTA; K.OMARU; T.OMOTO
Renal ischemia and hypothermia.
Urol.Int., 12:161-3 (1961)

49) TUBIS M.; E.POSNICK; R.A.NORDYKE
Preparation and use of J^{131} labelled sodium iodohippurate in kidney function tests.
Proc.Soc.exp.Biol.(N.Y.) 103:497-8, (1960)

50) SCHOLZ A.; I.SCHLICHT; J.DAUGS; P.SCHÄFER
Die Schutzwirkung der Hypothermie auf die Niere bei Sublimatvergiftung.
Verh.dtsch.Ges.inn.Med., 71:953-6, (1965)

51) ZOLLINGER H.U.
Niere und ableitende Harnwege,
in: DOERR-UEHLINGER;
Spezielle pathologische Anatomie.
Springer, Berlin-Heidelberg-New York, (1966)

52) WAUGH.D.; H.BESCHEL
Infra-glomerular epithelial reflux in the evolution of serotonin nephropathy in rats.
Am.J.Path., 39: 547-52, (1961)

53) ERSPAMER, V.;
Some observations of the fate of exogenous 5-hydroxy-tryptamine (enteramine) in the rat.
J.Physiol. (London), 133:1-9, (1956)

54) DOLCINI, H.A.; J.ZAIDMANN; F.LICHTENBERG; S.J.GRAY
Effects of serotonin on circulation in the rat kidney.
Am.J.Physiol., 199:1153-6 (1960)

55) MAC DONALD, R.A.
Pathogenesis of lesions induced by serotonin: Nutritional, vascular, antoradiographic and comparative studies using epinephrine.
Amer.J.Path., 35:297-315 (1959)

56) KIMBEL, K.H.
Tierexperimentelle Grundlagen der Nierenfunktionsprüfungen mit radioaktiv markierten Kontrastmitteln.
"Radioaktive Isotopie" in Klinik und Forschung 5.Band (1963) 245-55

57) TAPLIN, G.V.; O.M.MEREDITH jr.; H.KADE; C.C.WINTER
The radioisotope renogram.
J.Lab.Clin.Med., 48:886-9 (1956)

58) WINTER, C.C.
A clinical study of a new renal function test: The radioactive diodrast renogram.
J.Urol. (Baltimore), 76:182-5 (1956)

59) ZUM WINKEL, K.
Nierendiagnostik mit Radioisotopen.
Thieme,Stuttgart, (1964)

60) SMITH, H.W.; N.FINKELSTEIN; L.ALIMINOSA; B.CRAWFORD; M.GRABER
The renal clearances of substituded hippuric acid derivates and other aromatic acids in dog and man.
J.Clin.Invest., 24:388-97 (1945)

61) SCHOLZ,A.; K.OEFF
Vergleichende tierexperimentelle Clearanceuntersuchungen von J^{131}-Hippuran und PAH.
Zschr.ges.exp.Med., 137:516-22 (1963)

62) SCHOLZ, A.; M.KESSEL; W.JENTSCH
Die J^{131}-Hippuran-Renographie und der J^{131}-Hippuran-Exkretionstest: Vergleichende Untersuchungen mit der Clearancemethodik.
Verh.dtsch.Ges.inn.Med., 69:757-60 (1963)

63) BOYD, J.D.; H.R.MURDOCK jr.
Urinary excretion of radiohippuran as a measure of renal function.
J.Urol., 86:294-8 (1961)

64) MEADE, R.C.; C.M.SHY
The evaluation of individual kidney function using radio-iodohippurate sodium.
J.Urol., 86:163-6 (1961)

65) OEFF,K.; W.LORENZ; A.SCHOLZ
Indikationen und Wert der Radioisotopen-Renographie.
Verh.dtsch.Ges.inn.Med., 749-53 (1963)

66) SCHOLZ,A.; A.HAUGE; K.OEFF
Die Bedeutung der Isotopenrenographie für die Diagnostik des renalen Hypertonus, insbesondere der operablen Formen.
Dtsch.Med.Wschr., 21:1011-7 (1964)

67) HAUGE,A.; H.GÖPEL; A.SCHOLZ; K.OEFF
Technik und Ergebnisse der Radioisotopen-Renographie.
Der Urologe, 1:72-9 (1962)

68) BECKER, G.; K.W.SCHNEIDER; H.J.WÖLFER
Beitrag zur Methodik und Auswertung des Isotopen-Renogrammes.
Strahlentherapie, 122:416-28 (1963)

69) GARNETT, E.S.
A trial of the radioisotope renogram.
Brit.J.Urol., 1:332-9 (1964)

70) SCHOEPPE,W.; B.SCHOEPPE; J.FREY
Vergleichende Untersuchung der Beziehung zwischen endogener Clearance und dem Konzentrationsabfall von J^{131}-Hippuran im Isotopenrenogramm.
Verh.dtsch.Ges.inn.Med., 73:1034-7 (1967)

71) SARRE, H.
Nierenkrankheiten.
Stuttgart (1967) Thieme

72) ROE, J.H.; J.H.EPSTEIN; N.P.GOLDSTEIN
A photographic method for the determination of inulin in plasma and urine.
J.biol.Chem., 178:839-45 (1949)

73) DOCUMENTA GEIGY
Wissenschaftliche Tabellen
Geigy, Basel, 527-44, (1955)

74) JASMIN,G.; P.BOIS
Effect of varions agents on the developement of kidney infarcts in rats treated with serotonin
Lab.Invest., 9:503-15, (1960)

75) BARRACLOUGH,M.A.; N.F.JONES; C.D.MARSDEN
Effect of angiotensin on renal function in the rat.
Amer.J.Physiol. 212:1153-7, (1967)

76) TAPLIN,G.V.; O.M.MEREDITH jr.; H.KADE; C.C.WINTER
The radioisotope renogram (an external test for individual kidney function and upper urinary tract patency)
J.Lab.Clin.Med., 48:886 (1956)

77) HIRAKAWA,A.; A.C.CORCORAN
J^{131}-o-iodohippurate excretion and a quantitative formulation of the radioisotope renogram as indices of bilateral and unilateral renal functions.
J.Lab.Clin.Med., 61:795-807 (1963)

78) MAGNUSSON,G.
Kidney function studies with ^{131}J tagged sodium orthoiodohippurate.
Acta med.scand.Suppl., 376 (1-125) (1962)

79) MERTZ, D.P.
Über die Abhängigkeit der renalen Hämodynamik von den Bedingungen im Wasser- und Salzhaushalt.
Z.Klin.Med., 157:1-13, (1961)

80) MERTZ, D.P.
Einfluß einer diätetischen Kochsalzrestriktion auf die Clearancewerte von Inulin und p-Aminohippursäure bei normotonen Nierengesunden und Patienten mit essentieller Hypertonie.
Verh.dtsch.Ges,inn.Med., 67:590-4,(1961)

81) MØELLER,K.O.
Pharmakologie.
Schwabe, Basel/Stuttgart, (1961)

82) ULLRICH,K.J.; K.HIERHOLZER
Physiologie der Niere, in:
SARRE H.:Nierenkrankheiten,Thieme Stuttgart (1967)

83) LEVY, M.N.
Oxygen consumption and blood flow in the hypothermic perfused kidney.
Amer.J.Physiol. 197:1111-4 (1959)

84) BLATTEIS, C.M. HORVATH,S.M.
Renal, cardiovascular and respiratory response and their interrelation during hypothermia.
Amer.J.Physiol., 192:357-62 (1966)

85) BOYLAN,J.W.; S.K.HONG
Regulation of renal function in hypothermia.
Amer.J.Physiol.,211:1371-8 (1966)

86) TALBOTT, J.C.
Cold injury
Macy, New York, (1951) p.15o

87) MORALES,P.; W.CARBERRY" A.MORELLO; G.MORALES
Alterations in renal function during hypothermia in man.
Ann.Surg. 145:488-99, (1957)

88) KANTER, G.S.
Bicarbonat excretion during hypothermia.
Canadian J.Biochem., 41:91-6 (1963)

89) PITTS, R.F.
Physiologie of the kidney and body fluids.
Year book medical Publishers Inc. (1968)

90) ZUM WINKEL,K.
Renale Isotopenuntersuchungen unter Belastung.
Radioaktive Isotope in Klinik und Forschung
Bd.V, 291-7 (1963)

91) KETTLER, L.H.
Zur Pathagonese hydropischer Zellveränderungen in Leber und Niere.
Virchows Archiv, 321:326-54, (1952)

92) SCHOLZ, A.
Persönliche Mitteilung.

93) DOST, F.H.
Grundlagen der Pharmakokinetik.
Thieme,Stuttgart, (1968)

94) ZILBERSTEIN, R.M.
Effect of reserpine, serotonin and vasopressin on the suvival of cold stressed rats.
Nature (London) 185:249-53 (1960)

95) LIPPMAN, R.W.
Clearances as a measure of renal function in the rat.
Am.J.Physiol., 151:27-35 (1946)

96) WINTER,C.C.; G.V.TAPLIN
Clinical comparison and analysis of radioactive diodrast hypaque, miokon and urokon renograms as tests of kidney function.
J.Urol. (Baltimore) 79:573-82 (1958)

97) ZUM WINKEL,K.G.; G.SCHÜTTERLE; K.E.SCHEER
Die Isotopennephrographie in der Diagnostik der Nierenkrankheiten.
Dtsch.med.Wschr., 86:1751-61 (1961)

98) WOECKEL,W.; H.E.STEGNER: W.JÄNISCH
Über den topochemischen Nachweis des Quecksilbers in der Niere bei der experimentellen Sublimatvergiftung.
Virchows Arch.Path.Anat., 334:5o3-9 (1961)

99) VOIGT, G.E.
Histochemische Untersuchungen über den Verbleib des HG bei der experimentellen Sublimatvergiftung.
Klin.Wschr., 41:558-61 (1963)

100) MOORE,R.A.; S.GOLDSTEIN; A.CANOWITZ
The mitochondria in acute experimental nephrosis due to mercury chloride.
Arch.Path. 8:930-7 (1929)

101) OLIVER,J.; M.Mac.DOWELL; A.TRACY
The pathogenesis of ischemic renal failure associated with traumatic and toxic injurys. Renal ischemia, nephrotoxic damage and the ischemuric periode.
Clin.Invest., 30:1305-1438 (1951)

102) WACHSTEIM, M.; E.MEISEL
A comparative study of enzymatic staining reactions in the rat kidney with necrobiosis induced by ischemia and nephrotoxic agents (mercuhydrin and DL-serine).
J.Histochem., 5:204-20 (1957)

103) STAEMMLER, M.
Die akuten Nephrosen.
1.Mitt.: Die Sublimatnephrosen
Virchows Arch.Path.Anat., 328:1-17 (1956)

104) RODIN A.E.; CROWSON C.N.;
Mercury nephrotoxiuty in the rat.
I.Factors influencing the localization of tubular lesions.
Amer.J.Path., 41:297-313, (1963)

105) FARAH, A.; E.J.CAPRUNY; H.S.DI STEFANO
Histochemical studies on side of action of mercural diuretics.
J.Histochem.Cytochem., 3:271-9 (1955)

106) CAPRUNI, E.J.; A.FARAH; H.S.DI STEFANO
Effects of mercurial diuretic mersalyl on protein-bound sulfhydril groupes in cytoplasm of rat kidney cells.
J.Pharamcol.exper.Ther. 115:390-7 (1955)

107) GAYER, W.
Das Verhalten der proteingebundenen Sulfhydrilgruppen der Niere nach Quecksilbervergiftung.
in SARRE H., ROTHER K.: Akutes Nierenversagen.
Thieme Stuttgart, (1962)

108) ROTHER,K.O.
Quecksilber- (Sublimat-) Vergiftung
in O.EICHLER, A.FARAH, H.HERKEN, A.D.WELCH:
Hdb.exper.Pharmakologie,Vol.XVI, 4, p.25-41(1964)

109) GESSLER, U.
Intra- und extracelluläre Elektrolytveränderungen bei experimenteller und klinischer metabolischer Acidose.
Habilschr.Freiburg (1960)

110) SCHOERCHER,C.; LOEBLICH H.J.
Elektronenmikroskopische Ergebnisse bei der akuten Sublimatvergiftung.
Virchows Arch.Path.Anat., 333:587-96 (1960)

111) CONN H.L.jr.; L.WILDS; J.HELWIG
A study of renal circulation tubular function and morphology and urinary volume and composition in dogs following mercury poisening and transfer of human blood.
J.Clin.Invest.,33:732-41, (1954)

112) GUCKELBERGER,M.; H.TSCHUMI
Nierenfunktion bei der Sublimatnephrose.
Schw.med.Wschr., 74:33-4 (1944)

113) FLANIGAN, W.J.; D.E.OKEN
Renal micropuncture study of the development of anuria in the rat with mercury induced acute renal failure.
J.Clin.Invest., 44:449-57 (1965)

114) SHORE,V.; B.SHORE
Effects of mercurials on renal sulfhydril and disulfide groups.
Amer.J.Physiol., 203:15-8 (1962)

115) SURTSHIN,A.; K.YAGI
Distribution in renal cell fractions of sulfhydril groups in rats on normal and sucrose diets and its ralation to renal mercury distribution mercuric chloride injection.
Amer.J.Physiol., 192:405-9 (1958)

116) BERGSTRAND,A.
Studies on the excretion of mercury in the kidney.
Acta path.microbiol.Scand. 51(Suppl.144):115-7 (1961)

117) LAPP,H. ; K.SCHAFE
Morphological, histochemical and uptake studies on the course of sublimate nephrosis in the rat.
Beitr.Path.Anat., 123:77-100 (1960)

118) WAUGH,D.; M.J.PEARL
Serotonin induced acute nephrosis and renal cortical necrosis in rats.
Am.J.Path., 36:451-35 (1960)

119) BROSMANN S.A.; BRADFORD F.F.; P.W.HEGHES
Modification of renal lesiones produced by serotonin
Am.J.Clin.Path., 32:457-64 (1959)

120) SALGADO,E.; D.M.GREEN
Renal necrosis induced in rats by serotonin.
Am.J.Physiol. 183:6571, (1955)

121) MURPHY G.P.; D.M.BALTZAH
Serotonin induced tubulo-glomerular reflux in normal hypertensive and heparinized rats.
J.Urol. 89:137-42 (1963)

122) FIORE-DONATI L.; V.ERSPAMER
Studies on the nephrotoxicity of 5-hydroxytryptamine (enteramine) in the rats.
Am.J.Path., 33:895-904 (1957)

123) PASSOW,H.; H.SCHNIEWIND; Chr.WEISS
Die Wirkung des 5-Hydroxytryptamin auf das Gefäßsystem der isolierten Rattenniere.
Naunyn-Schmiedebergs Arch.Path.Pharmak.240,179-86 (1960)

124) ERSPAMER,V.
Peripheral physiological and pharmakological actions of indolealkylamines
in: O.EICHLER u.A.FARAH:Hdb.der exp.Pharmakologie Vol.XIX, (1967)

125) PAGE,E.W.; M.B.GLENDENING
Production of renal cortical necrosis with serotonin (5-Hydroxytryptamine).
Amer.J.Med., 19:265-92 (1955)

126) MAC DONALD R.A.; S.L.ROBBINS; K.G.MALLORY
Morphologic effects of serotonin
Ama Arch.Path. 65:369-77 (1958)

127) DEL GRECO F.; J.M.C.MASSON; A.C.CORCORAN
Renal and arterial effects of serotonin in the anaesthetized rat.
Am.J.Physiol. 187:509-14 (1956)

128) DEL GRECO F.; A.C.CORCORAN
Arterial pressure and renal function during intravenous infusions of serotonin in rats.
Fed.Proc., 15:415-6 (1956)

129) HEDINGER Chr.; H.LANGEMANN
Nierenschädigungen mit Rindennekrosen bei Ratten unter Behandlung mit 5-Oxytryptamin.
Schw.Med.Wschr., 22:541-4 (1955)

130) KRETSCHMAN L.H.
Evaluation of renal function in shock with the radioisotope renogram.
Surg.Gyn.Obstet., 117:733-7 (1963)

131) HARDISTY R.M.; R.S.STACEY
5-Hydroxytryptamine in normal human platelets.
J.Physiol.(London) 130:722-20 (1955)

132) BORN,G.V.R.; J.BRICKNELL
The uptake of 5-hydroxytryptamine in the cold.
J.Physiol.(London) 147:153-61 (1959)

133) HEDINGER Chr.; F.A.STEINER
Thrombocytose und Eosinophilie bei Ratten nach einmaliger Oxytryptamininjektion.
Experentia (Basel) 12:109-11 (1956)

134) SERRA J.; K.BRUNI
Comportamento delle piastrine e degli eosinophili circolanto dopo sumministrazione di 5-ossitryptamino on dose unica nel ratto.
Fol.endocr.(Roma) 10:657-64 (1957)

135) STACEY R.S.
Clinical aspect of cerebral and extracerebral 5-hydroxytryptamine.
in:O.EICHLER u.A.FARAH: Handbuch der exp.Pharmakologie Vol.XIX, 744-86,(1967)

136) BALLERINI G.; T.CANTELLI
Piastrinosi experimentale da 5idrossitryptamine
Boll.Soc.ital.Ematol., 3:504-8 (1955)

137) ERSPAMER,V.; L.OTTOLENGHI
Pharmacological studies on enteramine
VIII.Action of enteramine in the diuresis and the renal circulation in the rat.
Arch.int.Pharmacodyn ,93:177-201 (1953)

138) DE WARDENER H.F.;A.HERXHEIMER
The effect of a high water intake on salt consumption, taste thresholds and salivary secretion in Man.
J.Physiol (London) 139:53-60 (1957)

G) ANHANG

Anhang I : Zusammenfassung der Ergebnisse aus den Versuchen mit Sublimat und Serotonin, die in den Abb. 1, 8, 10, 12 und 13 dargestellt sind.

	Dauer		Ausscheidung		Verteilungsvolumen		in - vivo - Messung Renogramm			
	des Versuches	der Hypothermie	o-J^{131}-HS.	Inulin	o-J^{131}-HS.	Inulin	HLT	QH	t_{max}	SW
Kontrolltiere Normothermie	0^{15}		66,1 ± 9,5 n = 23	50,3 ± 5,7 n = 10	33,5 ± 3,8 n = 18	24,9 ± 4,5 n = 9	10,5 ± 1,7 n = 25	44,0 ± 14,1 n = 25	2,37 ± 1,84 n = 25	1,37 ± 0,11 n = 25
Kontrolltiere nach Wiedererwarmung	10^{35} (4^{45}-25^{45})	8^{30} (3^{20}-19^{50})	66,9 ± 9,6 n = 33	55,1 ± 7,4 n = 10	36,9 ± 3,8 n = 28	25,5 ± 4,9 n = 7	9,5 ± 1,9 n = 20	39,1 ± 18,5 n = 20	1,60 ± 0,72 n = 20	1,43 ± 0,12 n = 7
Sublimat Normothermie	13^{00}		7,3 ± 2,9 n = 8	4,5 ± 3,4 n = 8			87,8 ± 39,1 n = 8	79,9 ± 5,3 n = 8	./.	1,0 n = 8
Sublimat nach Wiedererwarmung	15^{00} (13^{30}-15^{50})	12^{00} (10^{30}-12^{50})	41,7 ± 14,6 n = 11	26,2 ± 13,1 n = 11			19,1 ± 8,2 n = 11	75,6 ± 18,7 n = 10	5,6 ± 3,6 n = 11	1,32 ± 0,17 n = 11
Sublimat Normothermie	2^{00}		52,93± 9,71 n = 3	34,73± 7,41 n = 3			15,2 ± 7,3 n = 3	73,3 ± 25,7 n = 3	5,9 ± 6,1 n = 3	1,43 ± 0,27 n = 3
Sublimat nach Wiedererwärmung	13^{20} (12^{30}-14^{15})	11^{55} (11^{55}-12^{25})	58,18± 13,42 n = 4	38,5 ± 7,7 n = 4			10,5 ± 2,2 n = 4	38,0 ± 12,22 n = 4	2,1 ± 1,0 n = 4	
Serotonin Normothermie	26^{55} (26^{00}-28^{15})		61,8 ± 11,4 n = 11	41,4 ± 10,0 n = 9			10,8 ± 2,8 n = 8	60,3 ± 20,2 n = 9	2,7 ± 2,1 n = 9	1,52 ± 0,15 n = 9
Serotonin nach Wiedererwärmung	26^{45} (25^{45}-27^{40})	19^{30} (18^{30}-21^{40})	42,0 ± 19,2 n = 10	23,1 ± 5,7 n = 8			20,9 ± 13,0 n = 9	89,7 ± 11,6 n = 10	7,3 ± 5,0 n = 10	1,35 ± 0,15 n = 10
Serotonin Normothermie	13^{35} (12^{45}-14^{15})		59,8 ± 9,9 n = 3				14,0 ± 3,0 n = 3	84,8 ± 12,0 n = 3	4,7 ± 2,9 n = 3	1,41 ± 0,12 n = 3
Serotonin nach Wiedererwärmung	14^{00} (13^{30}-14^{35})	8^{30} (8^{00}-9^{00})	48,2 ± 20,1 n = 3				23,7 ± 14,1 n = 3	91,3 ± 5,7 n = 3	10,5 ± 6,1 n = 3	1,29 ± 0,03 n = 3

Anhang II:

Prüfung der Signifikanz zweier Mittelwerte (zu den Abb. 1, 8, 10, 12 und 13)

(Sub = Sublimat, Ser = Serotonin, N = Normothermie, WE = Wiedererwärmung.)

Versuchsgruppen	$o\text{-}J^{131}$-Hippursäure-Ausscheidung	Inulin-Ausscheidung	$o\text{-}J^{131}$-PAS-Verteilungsvolumen	Inulin-Verteilungsvolumen	Halbwertszeit	t_{max}	Nieren-Quotient	Sekretionswert
No(N) und No(WE) (zu Abb.7)	$P > 0,05$	$P > 0,05$	$P < 0,01$	$P > 0,05$	$P > 0,05$	$P > 0,05$	$P > 0,05$	$P > 0,05$
Sub(N) und Sub(WE) (zu Abb.8)	$P < 0,001$	$P < 0,01$			$P < 0,001$		$P < 0,05$	$P < 0,001$
Sub(WE) und No(N) (zu Abb.9)	$P < 0,001$	$P < 0,001$			$P < 0,001$	$P < 0,001$	$P < 0,001$	$P > 0,05$
Sub(WE) und No(WE) (zu Abb.10)	$P > 0,05$	$P < 0,001$			$P > 0,05$	$P > 0,05$	$P > 0,05$	
Sub(N) und No(N) (zu Abb.11)	$P < 0,001$	$P < 0,01$			$P < 0,01$	$P < 0,05$	$P < 0,01$	
Ser(N) und No(N) (zu Abb.12)	$P > 0,05$				$P < 0,001$	$P < 0,01$	$P > 0,05$	$P > 0,05$
Ser(WE) und No(WE) (zu Abb.12)	$P < 0,01$				$P < 0,001$	$P < 0,001$	$P < 0,001$	$P > 0,05$
Ser(N) und Ser(WE) (zu Abb.13)	$P < 0,01$	$P < 0,01$			$P < 0,01$	$P < 0,05$	$P < 0,02$	$P < 0,05$
Ser(N) und No(N) (zu Abb.13)	$P > 0,05$	$P < 0,05$			$P < 0,01$	$P > 0,05$	$P > 0,05$	$P < 0,001$

Anhang III.

Nicht vergiftete Kontrolltiere: o-J^{131}-Hippursäuresekretionstest, z.T. unter Zugabe von inaktiver o-J-Hippursäure, in Normothermie, in Hypothermie und nach Wiedererwärmung.

(+)H = in Hypothermie, WE = nach Wiedererwärmung, N = in Normothermie.)

Versuchstier	Körpergewicht (g)	Körpertemperatur	Versuchsdauer	Dauer der Hypothermie (Std.)	effekt. Belastung (µg/100gKG) mit inakt. Hippursäure	Ausscheidung der o-J^{131}-HS. in % der Dosis N	B	Ges.	Hippursäureausscheidung mg/100g KG
A 1	120	H+	2^{30}	2^{00}		24,4	4,8	29,2	
A 2	135	H	3^{45}	3^{15}		23,1	10,9	34,0	
A 3	125	H	3^{20}	2^{50}		20,7	23,6	44,3	
A 4	157	H	5^{00}	4^{30}		25,0	0,6	25,6	
A 5	125	H	5^{50}	5^{20}		10,0	34,1	44,1	
A 6	144	H	3^{55}	3^{25}		4,3	48,8	53,1	
A 7	148	H	2^{45}	2^{15}		30,9	1,1	32,0	
A 8	158	H	6^{30}	6^{00}		19,3	25,5	44,8	
A 10	159	H	3^{30}	3^{00}		29,3	16,7	46,0	
A 12	135	H	4^{00}	3^{30}		7,8	30,2	38,0	
A 13	163	H	9^{15}	8^{45}		10,0	26,8	36,8	
B 1	123	WE+	4^{45}	3^{20}		2,2	56,8	59,0	
B 3	99	WE	6^{55}	5^{30}		14,5	32,4	46,9	
B 4	122	WE	4^{50}	3^{30}		18,7	34,2	52,9	
B 6	125	WE	8^{30}	7^{15}		10,3	35,6	45,9	
C 1	191	H	8^{40}	8^{25}	8,64	5,7	39,4	45,1	4,0
C 2	94	H	8^{00}	7^{40}	9,37	6,5	20,9	27,3	2,6
C 3	94	H	9^{15}	9^{00}	13,7	7,4	8,3	15,7	2,2
C 4	101	H	10^{05}	9^{50}	14,0	7,4	15,0	22,4	3,1
C 5	83	H	10^{20}	10^{10}	13,4	7,9	10,0	17,9	2,4
C 6	122	H	9^{00}	8^{45}	20,0	7,3	15,3	23,2	4,6
E 2	162	N+	0^{15}		9,2	7,7	53,2	60,9	5,6
E 3	154	N	0^{15}		8,7	7,8	58,0	65,8	5,7
E 4	138	N	0^{15}		9,13	8,3	53,5	61,8	5,6
E 5	109	N	0^{15}		9,1	7,2	44,2	51,4	4,7
E 6	172	N	0^{15}		9,0	5,6	56,5	62,1	5,6
E 7	159	N	0^{15}		9,4	6,3	53,7	60,0	5,6
F 1	154	N	0^{15}		13,1	8,5	47,5	56,0	7,3
F 2	137	N	015		12,9	6,4	54,6	61,0	7,7

Versuchstier	Körpergewicht (g)	Körpertemperatur	Versuchsdauer	Dauer der Hypothermie (Std.)	effekt. Belastung (mg/100g KG) mit inakt. Hippursäure	Ausscheidung der o-J[131]-HS. in % der Dosis N	B	Ges.	Hippursäure-ausscheidung (mg/100g KG)
H 1	92	N	0^{15}			34,0	30,5	64,5	
H 2	85	N	0^{15}			4,2	64,9	69,1	
H 3	73	N	0^{15}			10,8	35,8	46,6	
H 4	107	N	0^{15}		8,5	4,4	51,6	56,0	
H 5	93	N	0^{15}		8,2	4,7	61,8	66,5	5,4
H 6	103	N	0^{15}		9,4	4,2	62,5	66,7	6,3
H 7	97	N	0^{15}		43,5	8,5	31,8	40,3	17,5
H 8	100	N	0^{15}		45,3	5,8	29,2	35,0	15,7
H 9	91	N	0^{15}		40,7	9,3	18,1	27,4	11,1
H 10	105	N	0^{15}		17,9	6,1	45,1	51,2	9,5
H 11	98	N	0^{15}		82,8	3,4	27,8	31,2	13,7
I 2	121	N	0^{15}		46,9	5,6	27,3	32,9	14,7
I 3	112	N	0^{15}		88,9	5,3	25,3	30,6	27,1
I 4	112	N	0^{15}		89,1	3,0	28,9	31,9	30,2
I 5	124	N	0^{15}		89,4	8,1	17,3	25,4	22,7
I 6	111	N	0^{15}		172,2	5,8	11,1	16,9	29,1
I 7	123	N	0^{15}		158,9	8,8	11,5	20,3	31,8
I 8	120	N	0^{15}		180,1	5,3	8,2	13,5	24,2
1	103	N	0^{15}		135,7	6,0	13,0	19,0	25,7
2	131	N	0^{15}		121,8	11,3	6,6	17,9	21,7
5	109	N	0^{15}		229,0	3,0	13,2	16,2	39,0
6	127	N	0^{15}		215,9	5,7	8,8	14,5	31,3
7	107	N	0^{15}		88,3	2,7	28,9	31,6	26,2
8	103	N	0^{15}		173,2	2,8	16,0	18,8	34,0
L 1	112	N	0^{15}			4,4	66,2	70,6	
L 2	114	N	0^{15}			4,4	66,4	70,8	
L 3	120	N	0^{15}			2,0	69,5	71,5	
L 5	95	N	0^{15}			3,2	66,6	69,8	
L 7	128	N	0^{15}			5,5	65,5	71,0	
L 8	112	N	0^{15}			4,3	67,8	72,1	
L 9	122	N	0^{15}			5,1	62,5	67,6	
2	117	N	0^{15}			9,2	63,2	72,4	
3	132	N	0^{15}			3,8	55,7	59,5	

Versuchstier	Körpergewicht (g)	Körpertemperatur	Versuchsdauer	Dauer der Hypothermie (Std.)	effekt. Belastung (µg/100g n.G.) mit inakt. Lipursäure	Ausscheidung der o-J^{131}-HS. in % der Dosis			Lipursäureausscheidung (µg/100g n.G.)	in-vivo-Messung			o-J131-HS.-Verteilung/100g
						U	B	Ges.		HWZ	t_{Lax}		
N 1	87	ME	7^{15}	5^{25}		3,2	73,6	76,8		—	—	—	40,1
N 2	93	ME	8^{55}	5^{35}		3,6	49,8	53,4		7,6	1,0	26,1	36,8
N 3	119	ME	8^{20}	6^{55}		3,3	74,8	78,1		7,9	0,9	29,1	35,1
N 4	112	ME	7^{55}	6^{40}		10,3	56,7	67,0		11,8	1,1	18,7	37,1
N 5	104	ME	7^{10}	5^{50}		3,4	70,1	73,5		7,6	0,6	31,8	41,7
N 6	94	ME	9^{20}	7^{10}		5,6	62,3	67,9					38,2
N 7	104	ME	8^{40}	6^{55}		9,4	63,6	73,0		8,5	2,0	80 4	35,2
N 8	130	ME	8^{40}	7^{10}		21,3	36,0	57,3		15,0	2,3	69,5	38,1
N 9	134	ME	8^{20}	6^{50}		3,3	80,4	83,7		7,6	1,0	34,4	35,1
N 10	127	ME	8^{30}	6^{55}		2,6	73,8	76,4		7,0	1,1	40,8	41,4
N 12	97	ME	7^{15}	6^{05}		6,0	64,9	70,9		10,8	2,0	40,7	35,0
N 13	100	ME	7^{20}	6^{00}		4,6	48,5	53,1					30,6
N 14	97	ME	7^{20}	6^{00}		9,2	58,8	68,0		10,4	1,2	38,5	31,3
N 15	127	ME	7^{10}	6^{00}		2,0	81,7	83,7		6,4	1,0	29,6	43,3
N 16	132	ME	7^{15}	6^{00}		3,3	59,9	63,2					44,1
P 1	135	H	3^{00}	2^{30}	44,8	6,9	13,1	20,0	9,0				
P 2	125	H	3^{20}	3^{10}	44,4	7,8	8,5	16,3	7,3				
P 3	123	H	4^{15}	4^{00}	31,0	6,2	3,3	9,5	8,7				
P 4	123	H	3^{10}	2^{50}	92,2	6,2	8,3	14,5	13,4				
P 5	118	H	4^{35}	4^{20}	184	5,3	3,2	8,5	15,7				
P 7	122	H	3^{30}	3^{15}	144	6,7	5,3	12,0	17,3				
P 8	122	H	4^{25}	4^{05}	138	5,6	2,6	8,2	11,2				
P 9	136	N	0^{15}			4,6	47,6	52,2					
Q 1	114	H	4^{00}	3^{30}	178	4,2	0,8	5,0	8,9				
Q 2	107	H	4^{40}	4^{05}	228	6,9	3,2	10,1	23,0				
Q 3	131	H	4^{20}	3^{50}	86	5,7	3,8	9,5	8,2				
Q 4	130	H	3^{15}	2^{45}	122	4,2	5,2	9,4	11,5				
Q 5	134	H	3^{40}	3^{10}	39	6,6	11,9	18,5	7,2				
Q 6	112	H	5^{35}	5^{00}	186	4,1	0,6	4,7	8,8				
Q 7	134	H	5^{55}	5^{30}	127	5,2	3,5	8,7	11,0				
Q 8	145	H	3^{45}	3^{15}	18	7,8	16,3	24,1	4,5				
Q 9	158	H	4^{35}	4^{05}	19	10,9	11,9	22,8	4,3				
Q 10	110	H	6^{00}	5^{35}	198	5,3	5,4	10,7	20,2				

Versuchstier	Körpergewicht (g)	Körpertemperatur	Versuchsdauer	Dauer der Hypothermie (Std.)	[illegible]-Belastung (mg/100g.G) mit inakt. Harnsäure	Ausscheidung der o-J^{131}-HS. in % der Dosis N	B	Ges.	Harnsäure-ausscheidung (mg/100g.G)
R 1	161	wE	10^{45}	9^{35}		2,9	61,6	64,5	
R 2	142	H	3^{05}	2^{55}	17,9	15,0	6,4	21,4	3,8
R 3	148	H	5^{30}	3^{00}	8,98	6,1	28,8	34,9	5,1
R 4	147	wE	10^{45}	9^{35}		4,2	60,2	64,4	
R 5	98	H	4^{05}	3^{30}	16,9	10,1	19,0	29,1	4,9
R 6	166	N	0^{15}		9,5	6,1	54,3	60,4	5,5
R 7	168	H	3^{15}	2^{45}	183	5,8	4,0	9,8	15,2
R 8	112	H	4^{10}	3^{25}	179	4,0	3,6	7,6	13,6
R 10	117	H	4^{30}	4^{00}	18,3	12,1	19,5	31,6	3,8
R 11	159	wE	11^{55}	10^{40}		2,8	70,0	72,8	
R 12	161	wE	11^{45}	10^{35}		5,2	68,2	73,4	
R 13	158	wE	12^{30}	11^{15}		4,7	59,8	64,5	

Anhang IV: Ausscheidung von o-J^{131}-Hippursäure und Inulin, sowie Verteilungsvolumina und Parameter der in-vivo-Messung bei der Sublimatvergiftung in Normothermie und nach Wiedererwärmung.

(+) QH = Höhenquotient; t_{max} = Kurvenmaximum (min); SW = Sekretionswert.)

Versuchstier	Körpergewicht (g)	Körpertemperatur	Versuchsdauer (Std.)	Dauer der Hypothermie (Std.)	Dauer der Wiedererwärmung (Std.)	Initiale normothermer Periode.	o-J^{131}- HS - ausscheidung nach 15 min in % der Dosis			Plasmaverteilungsvolumen o-J^{131}-HS.	Inulinausscheidung nach 15min in % der Dosis			in - vivo - Messung			
							Nieren	Blase	Gesamt		Nieren	Blase	Gesamt	Halbwertszeit	Renogramm		
															QH +)	t_{max} +	SW +)
Sub A_1	100	N	7^{00}				9,2	7,7	16,9					26,4	50,1	0,8	✗
Sub A_2	101	N	7^{00}				6,7	63,7	70,4					8,4	44,5	3,7	1,27
Sub A_3	103	N	7^{00}				6,4	2,1	8,5					65,5	86,9	0,8	✗
Sub A_4	105	N	7^{00}				8,3	27,8	36,1					22,8	75,7	1,5	✗
Sub A_5	109	N	7^{00}				4,7	0,2	4,9						95,7	1,5	✗
Sub A_6	100	N	7^{00}				4,9	0,2	5,1					34,4	93,4	2,0	✗
Sub C_1	112	N	13^{00}				5,4	0,2	5,6		1,5		1,5	65,0		✗	✗
Sub C_2	105	N	13^{00}				6,5	1,1	7,6		7,1	2,0	9,1	91,5	88,2	✗	✗
Sub C_3	125	N	13^{00}				7,1	0,7	7,8		5,3	1,4	6,7		89,3	✗	✗
Sub C_4	108	N	13^{00}				6,4	0,7	7,1		1,5	0,3	1,8	14,6	88,5	✗	✗
Sub C_5	88	N	13^{00}				5,8	0,5	6,3		2,1	0,5	2,6	80,0	86,8	✗	✗
Sub C_6	110	N	13^{00}				4,4	0,3	4,7		2,0	0,5	2,5	59,0	83,4	✗	✗
Sub C_7	108	N	13^{00}				12,7	54,6	67,3	36,1	7,5	39,6	47,1	14,0	51,2	2,8	1,26
Sub E_1	177	H	13^{20}	11^{25}	1^{10}	✗	6,7	35,7	42,4		4,0	28,0	32,0	8,8	26,7	1,5	✗
Sub E_2	143	H	14^{15}	12^{25}	1^{35}	✗	10,6	42,8	53,4		4,4	27,2	31,6	8,6	46,8	1,5	✗
Sub E_3	122	H	12^{30}	11^{35}	0^{40}	✗	13,0	50,1	63,1		4,6	30,5	35,1	13,2	28,3	1,75	✗
Sub E_1	193	H	13^{55}	12^{45}	1^{10}	✗	4,7	50,1	54,8			45,7	48,8				
Sub E_2	162	H	13^{25}	12^{25}	1^{00}	✗	6,6	59,4	66,0	29,0	4,4	59,9	64,3	12,0	40,3	1,25	✗

Anhang IVa : Ausscheidung von o-J131-Hippursäure und Inulin, sowie Verteilungsvolumina und Parameter der in-vivo-Messung bei der Sublimatvergiftung in Normothermie und nach Wiedererwärmung.

(+) QH = Höhenquotient, t_{max} = Kurvenmaximum (min); SW = Sekretionswert; * = Kontrolltier.

Versuchstier	Körpergewicht (g)	Körpertemperatur	Versuchsdauer (Std.)	Dauer der Hypothermie (Std.)	Dauer der Wiedererwärmung (Std.)	initiale normotherme Periode	o-J131-HS-Ausscheidung nach 15 min in % der Dosis: Nieren	Blase	Gesamt	Plasmaverteilungsvolumen o-J131-HS	Inulin-Ausscheidung nach 15 min in % der Dosis: Nieren	Blase	Gesamt	in-vivo-Messung: [illegible]	Renogramm: QH +	t_{max} +	SW +
Sub E_4	162	N	13^{00}	11^{45}	1^{00}	∅	4,9	68,9	73,8		2,7	32,4	35,1	11,4	50,2	3,3	∅
Sub F_3	134	N	13^{30}	10^{00}	1^{15}	2^h	7,6	45,3	52,9	35,0	4,6	34,7	39,3	15,8	50,7	4,8	1,19
Sub F_4 *	155	N	13^{15}	12^{20}	0^{55}		5,8	48,9	54,7	38,5	4,4	36,4	40,8	13,0	46,5	1,8	1,43
Sub F_5	136	H	14^{05}	11^{35}	1^{15}	2^h	7,3	39,9	47,2	39,6	6,7	33,0	39,7	14,8	47,6	2,0	1,36
Sub F_6	116	H	14^{25}	12^{00}	1^{15}	2^h	24,6	0,6	25,2	26,4	3,1	0,5	3,6	36,4	94,2	7,2	1,15
Sub F_7	133	H	14^{30}	12^{20}	1^{15}	2^h	10,6	41,7	52,3	32,8	4,3	38,3	42,6	15,5	62,0	3,0	1,25
Sub F_9	136	N	2^{00}				39,6	2,2	41,8	31,2	23,5	2,7	26,2	23,5	100	13,0	1,71
Sub F_{10}	121	N	2^{00}				9,5	47,2	56,7		5,4	33,1	38,5	10,0	48,7	2,0	1,41
Sub F_{11}	128	N	2^{00}				14,7	45,6	60,3	36,8	6,2	33,4	39,6	12,0	71,7	4,1	1,58
Sub G_1	108	H	15^{05}	12^{00}	0^{50}	2^h	8,4	36,0	44,4	30,0	4,9	21,1	26,0	15,8	64,9	2,8	1,18
Sub G_3	125	H	15^{20}	12^{30}	0^{45}	2^h	33,2	37,1	70,3		16,2	21,9	38,1	9,9	78,2	3,3	1,61
Sub G_4	115	H	15^{40}	12^{45}	0^{45}	2^h	25,2	1,6	26,8	34,0	14,1	∅	14,1	58,8	97,8	13,0	1,40
Sub G_5	114	H	15^{50}	12^{40}	0^{55}	2^h	12,7	28,2	40,9	41,8	4,8	17,5	22,3	15,2	90,2	4,2	1,22
Sub G_6	116	H	15^{45}	12^{35}	0^{55}	2^h	17,0	29,7	46,7		9,5	22,4	31,9	16,3	76,5	3,2	1,61
Sub G_7	110	N	13^{00}				12,1	1,9	14,0		8,0	1,7	9,7	32,0	98,5	13,0	1,0
Sub G_9	115	H	15^{35}	12^{30}	0^{50}	2^h	21,0	0,8	21,8	30,4	13,0	4,1	17,1	36,6	94,3	8,5	1,30
Sub G_{10} *	126	H	13^{45}	10^{35}	1^{05}	2^h	2,3	65,7	68,0	35,9	2,5	46,9	49,4	10,4	24,4	2,0	1,54
Sub G_{11}	126	N	13^{00}				4,9	0,5	5,4	28,5	2,4	∅	2,4	59,0	94,4	1,5	1,0
Sub G_8	118	H	15^{10}	12^{15}	0^{45}	2^h	29,1	1,4	30,5								

Anhang V : Ausscheidung von o-J^{131}-Hippursäure und Inulin, sowie Verteilungsvolumina und Parameter der in-vivo-Messung bei der Serotoninintoxikation in Normothermie und nach Wiedererwärmung.

(+/- xH = Höhenquotient, t_{max} = Kurvenmaximum (min), SW = Sekretionswert. * = Kontrolltier.)

Versuchstier	Körpergewicht (g)	Körpertemperatur	Dauer der Hypothermie (Std.)	Versuchsdauer (Std.)	Dauer der Wiedererwärmung (Std.)	Terminale Normothermie Periode (Std.)	Initiale Normothermie Periode	o-J^{131}-Hippursäure-Ausscheidung nach 15min in % der Dosis			Plasmaverteilungsvolumen o-J^{131}-HS. (**)	Inulin-Ausscheidung nach 15min in % der Dosis			in - vivo - Messung			
								Nieren	Blase	Gesamt		Nieren	Blase	Gesamt	Halbwertszeit	Nierenogramm t_{max}	xH	SW
Ser E/1	101	H	21^{40}	26^{00}	1^{30}	1^{30}		7,4	48,3	55,7	34,6				15,0	1,3	53,2	1,31
Ser E/3	113	H	20^{30}	26^{30}	1^{30}	2^{30}		16,4	0,6	17,0	30,2				53,5	12,0	98,5	1,13
Ser E/6	131	H	21^{40}	27^{40}	1^{30}	3^{30}		6,0	2,0	8,0	35,2				99,7	2,0	93,8	1,11
Ser E/8	102	N		26^{00}				6,1	46,7	52,8	36,7							
Ser E/9	114	N		28^{00}				4,0	55,8	59,8	32,7							
Ser E/N *	110	N		26^{00}				2,5	62,0	64,5	28,5	2,8	47,1	49,9	11,6	2,8	53,1	1,49
Ser F/H1*	97	H	20^{00}	25^{45}	1^{30}	4^{00}		3,1	69,2	72,3	34,4	1,8	54,2	56,0	10,5	2,3	44,4	1,41
Ser F/H2*	103	H	19^{50}	25^{05}	1^{30}	3^{30}		8,1	47,4	55,5	34,3	5,3	43,5	48,8	11,0	4,0	78,0	∅
Ser F/1	98	H	19^{10}	25^{45}	1^{20}	3^{00}	2^{00}	32,5	26,0	58,5	38,3	12,4	18,9	31,3	18,5	14,0	98,3	1,23
Ser F/4	110	N		26^{45}				6,4	45,4	51,8	33,0	5,2	23,4	28,6	14,9	2,0	61,1	1,64
Ser F/5	100	N		26^{30}				5,9	67,0	72,9	30,6	2,3	45,6	47,9	8,9	2,4	54,0	1,69
Ser F/7	103	N		26^{30}				4,9	51,1	56,0	36,7	4,6	29,2	33,8	12,5	2,5	61,5	1,51
Ser F/9	98	H	21^{00}	26^{45}	1^{00}	3^{30}	1^{00}	3,6	28,5	32,1	31,5	6,0	7,1	13,1	15,1	2,5	79,5	1,46
Ser F/10	98	N		27^{05}				18,3	39,1	57,4	37,6	19,5	28,4	47,9	14,7	1,7	85,9	1,63
Ser F/12	90	N		27^{15}				20,2	21,7	41,9	28,4	16,9	9,0	25,9		8,0	95,0	1,33
Ser F/13	102	N		26^{15}				2,5	72,2	74,7	33,1	2,6	44,8	47,4	9,7	1,9	37,4	1,69

** : nach 15min bezogen auf 100 g KG.

Anhang V a : Ausscheidung von o-J^{131}-Hippursäure und Inulin, sowie Verteilungsvolumina und Parameter der In-vivo-Messung bei der Serotoninintoxikation in Normothermie und nach Wiedererwärmung.

(-/+H = Höhenquotient, t_{max} = Kurvenmaximum (min), Sw = Sekretionswert, * = Kontrolltier.)

Versuchstier	Körpergewicht (g)	Körpertemperatur	Dauer der Hypothermie (Std.)	Versuchsdauer	Dauer der Wiedererwärmung (Std.)	Terminale normothermie Periode (Std.)	Initiale normothermie Periode (Std.)	o-J^{131}-HS-Ausscheidung nach 15 min in % der Dosis			Plasmaverteilungsvolumen o-J^{131}-HS. ++)	Inulin-Ausscheidung nach 15 min in % der Dosis			in-vivo-Messung			
								Niere	Blase	Gesamt		Niere	Blase	Gesamt	Halbwertszeit	Renogramm t_{max}	Renogramm	Renogramm Sw
Ser G/4	98	n		13^{45}				24,2	42,2	66,4					12,8	3,8	71,2	1,54
Ser G/5	108	H	8^{00}	15^{30}	1^{15}	4^{00}	1^{00}	16,3	51,5	67,8					12,4	3,5	84,8	1,44
Ser G/6	96	n	8^{30}	15^{30}	1^{00}	4^{00}	1^{00}	23,3	4,3	27,6					39,6	14,0	93,5	1,25
Ser G/7	98	n	9^{00}	14^{00}	1^{20}	4^{00}	1^{00}	43,5	5,8	49,3					19,2	14,0	95,5	1,19
Ser G/8	93	n		12^{45}				43,2	21,4	64,6					11,7	8,0	94,2	1,30
Ser G/9	101	n		14^{15}				16,3	32,0	48,3					17,4	3,3	88,9	1,39
Ser H/1	86	n	1^{00}	26^{00}	1^{30}	4^{20}	0^{30}	6,1	48,6	54,7	38,3	4,6	26,4	31,0	13,8	2,9	61,5	1,39
Ser H/5	78	n	1^{00}	26^{00}	1^{40}	4^{00}	0^{30}	19,3	23,9	43,2	36,2	4,9	16,9	21,8	17,7	4,1	90,0	1,33
Ser H/6	69	n		26^{15}				2,6	68,3	70,9	33,6	2,2	46,5	48,7	8,7	1,7	61,5	1,46
Ser H/9	79	n	1^{00}	26^{45}	1^{30}	4^{00}	0^{30}	11,6	47,2	58,8	28,5	9,5	15,1	25,0	14,0	2,6	98,5	1,32
Ser H/10	87	n		26^{15}				7,0	62,7	69,7	36,0	3,4	47,7	51,1	9,2	1,2	54,0	1,41
Ser H/12	81	n	1^{00}	26^{35}	1^{30}	4^{00}	0^{35}	13,4	19,6	33,0	34,4	7,7	10,4	18,1	26,5	14,2	96,7	Ø
Ser H/14	92	n	1^{00}	27^{15}	1^{40}	4^{20}	0^{30}	20,8	46,2	67,0		13,8	15,4	29,2	11,0	10,0	88,8	1,66
Ser H/17	80	n	1^{00}	26^{45}	1^{30}	4^{00}	0^{30}	20,9	26,8	47,7		8,9	13,1	22,0	18,1	8,5	91,5	1,34
Ser H/18	84	n		27^{15}				2,9	69,0	71,9	31,0	2,2	49,2	51,4	8,7	3,0	32,6	1,34
Ser H/19*	94	n		27^{20}				21,4	25,4	46,8	36,7				9,4	1,9	57,4	1,45

++ [illegible] aus 100 [illegible].

Versuchstier	Zeit nach Inj.	HLT	t_{max}	eH	Sw
Ser. A/1	- 0^{45}	12,3	5,0	73,4	1,19
	0^{30}	38,3	16,3	98,0	1,32
	3^{30}	23,7	19,3	90,3	1,28
Ser A/3	3^{05}	32,7	34,5	76,2	1,46
Ser A/4	- 1^{00}	11,6	3,8	60,4	1,36
	- 0^{10}	9,7	5,0	66,1	1,31
	2^{00}	31,0	28,0	100	
	3^{30}	31,5	17,1	93,2	
Ser B/1	- 0^{10}	11,4	4,5	64,3	1,23
	2^{00}	13,8	7,3	80,3	1,25
	6^{00}	10,9	8,1	58,8	1,42
	17^{00}	21,7	22,2	90,8	1,65
	30^{00}	11,7	10,7	92,5	1,20
Ser B/3	- 0^{00}	13,3	1,5	?	1,35
	6^{00}	7,9	1,5	64,2	
	17^{00}	22,7	18,0	87,0	1,36
	30^{00}	12,9	5,3	42,7	
Ser B/4	2^{20}	16,2	10,3	87,3	
	17^{00}	11,3	5,5	86,3	1,54
	30^{00}	6,9	5,3	42,0	1,56
Ser B/5	- 0^{45}	13,7	2,0	62,7	1,30
	2^{00}	98,0	22,2	96,0	1,32
	6^{00}	14,2	8,0	76,2	1,43
	17^{00}	14,6	3,6	74,9	1,48
	30^{00}	11,8	3,4	56,3	1,60
Ser C/1	- 1^{00}	14,5	3,9	88,5	1,31
	- 0^{10}	13,0	1,4	43,5	1,47
Ser C/2	- 0^{10}	9,3	1,7	44,6	
	5^{30}	10,2	4,9	53,4	
	20^{00}	21,1	21,7	95,2	
Ser C/3	- 0^{15}	7,3	2,0	46,7	1,32
Ser C/4	- 0^{15}	10,3	2,0	96,2	1,44
	5^{00}	34,0	29,0	75,4	1,27
	19^{30}	17,3	20,6	87,5	1,20
	30^{00}	20,5	(nicht auswertbar)		

Anhang VI :

In - vivo - Messungen (Renogramme) : Verlaufskontrollen bei Serotoninintoxikation.

Versuchs-tier	Zeit nach Inj.	HWZ	t_{max}	RH	SW
Ser D/1	- 0^{10}	16,8	2,5	45,3	
	9^{30}	18,5	13,8	95,5	1,27
	24^{00}	11,2	6,4	78,7	1,42
	35^{00}	15,2	4,3	82,3	1,67
Ser D/2	- 0^{15}	13,6	11,4	87,7	1,50
Ser D/3	- 0^{10}	12,4	6,5	55,5	1,30
	5^{00}	19,8	18,0	89,8	1,25
Ser D/4	- 0^{15}	10,0	4,6	51,3	
	5^{30}	10,4	7,5	68,6	
	24^{00}	15,4	4,9	57,4	
	34^{00}	13,4	5,0	56,3	1,28
Ser D/5	- 0^{10}	8,4	4,5	43,1	1,33
	5^{15}	8,9	7,3	73,2	1,34
	24^{00}	8,0	2,8	39,0	
Ser D/6	- 0^{20}	12,5	7,3	45,5	1,36
	5^{00}	7,6	4,4	66,0	
	24^{00}	11,7	7,4	92,3	
	34^{00}	13,6	4,3	74,8	1,31
Sub D/1	- 1^{00}	14,0	2,8	51,2	
	2^{00}	19,5	13,0	100	
	7^{00}	20,0	3,2	59,9	
	13^{00}	+	7,9	84,3	
	30^{00}	+	∅	96,2	
Sub D/2	- 1^{00}	13,0	1,8	46,5	
	2^{00}	16,0	2,0	48,7	
	7^{00}	18,5	2,0	77,8	
	13^{00}	75,0	∅	93,2	
	30^{00}	+	∅	85,2	
Sub D/3	-1^{00}	9,4	1,9	51,4	
	7^{00}	55,0	3,0	81,4	
	13^{00}	100,0	∅	98,6	
Sub D/4	- 1^{00}	11,6	2,8	53,1	
	7^{00}	170,0	∅	96,8	
	13^{00}	100,0	10,4	97,0	
Sub D/5	- 1^{00}	8,8	1,4	53,3	
	2^{00}	12,0	4,1	71,2	
	7^{00}	200,0	∅	91,7	
	13^{00}	+	∅	96,6	
	30^{00}	+	∅	89,4	

Anhang VI a :

In - vivo - Messungen (Renogramme) : Verlaufskontrollen bei Sublimatvergiftung und Serotoninintoxikation.

\+ kein meßbarer Abfall der Aktivität in der Blutkurve

Für die Überlassung des Themas und die Unterstützung bei dessen Bearbeitung bedanke ich mich bei Herrn Prof. Dr. K. Oeff.

Weiterer Dank gebührt Frau Dr. I. Schlicht für die Einarbeitung in methodische Grundlagen, Herrn Dr. A. Kaul für die Beratung in mathematischen Fragen und vor allem Herrn Dr. A. Scholz für die stetige Bereitschaft zu anregender Diskussion.

Lebenslauf

Geboren am 30.10.1938 in Würzburg als Sohn des Kaufmannes Theodor Schäfer und seiner Ehefrau Maria, geb. Sauer.

Schulbesuch: Volksschule von 1944 bis 1948 in Würzburg, altsprachliche Gymnasien in Lohr/Main und Würzburg von 1948 bis 1958.

Medizinstudium von 1958 bis 1965; 6 vorklinische Semester mit Physikum (1961) in Würzburg; 8 klinische Semester, davon 5 in Würzburg und 3 an der Freien Universität Berlin. Staatsexamen am 15.2.1966 in Würzburg.

Medizinalassistentenzeit (Chirurgie, Dermatologie, Pädiatrie, Gynäkologie, innere Medizin) vom 1.Juli 1966 bis 31. Juli 1968.

Seit 1.9.1968 bin ich als wissenschaftlicher Assistent an der Medizinischen Klinik und Poliklinik (Geschäftsbereich Prof. Dr.Dr.h.c. Frh. v. Kreß) der Freien Universität Berlin im Klinikum Steglitz tätig, wobei ich die ersten 6 Monate dieser Zeit an der damaligen I. Medizinischen Klinik der Freien Universität im Krankenhaus Westend war.